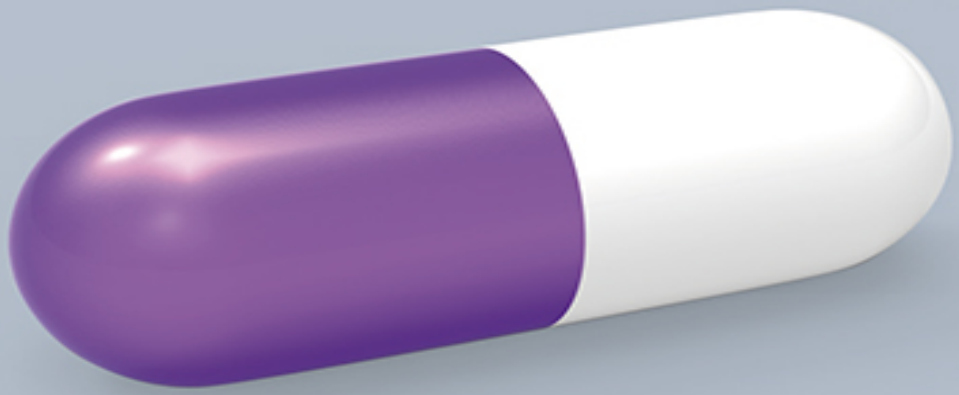
¿QUÉ SABEMOS DE?

Cómo se fabrica un medicamento

María del Carmen Fernández Alonso
y Nuria E. Campillo Martín



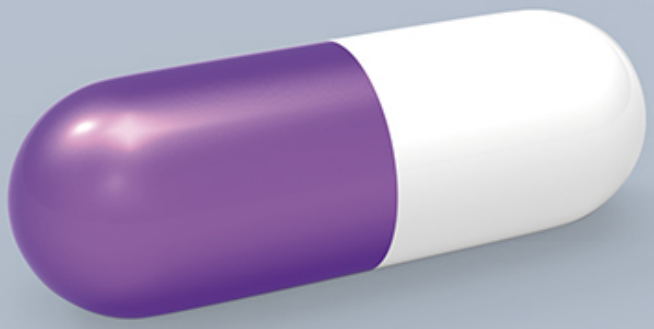
CSIC

CATARATA

¿QUÉ SABEMOS DE?

Cómo se fabrica un medicamento

María del Carmen Fernández Alonso
y Nuria E. Campillo Martín



CSIC

CATARATA

Cómo se fabrica un medicamento

Del laboratorio a la farmacia

María del Carmen Fernández Alonso
y Nuria E. Campillo Martín

CSIC CATARATA

Colección ¿Qué sabemos de?

COMITÉ EDITORIAL

Pilar Tigeras Sánchez, Directora
Carmen Guerrero Martínez, Secretaria
Ramón Rodríguez Martínez
Jose Manuel Prieto Bernabé
Arantza Chivite Vázquez
Javier Senén García
Carmen Viamonte Tortajada
Manuel de León Rodríguez
Isabel Varela Nieto
Alberto Casas González

CONSEJO ASESOR

José Ramón Urquijo Goitia
Avelino Corma Canós
Ginés Morata Pérez
Luis Calvo Calvo
Miguel Ferrer Baena
Eduardo Pardo de Guevara y Valdés
Víctor Manuel Orera Clemente
Pilar López Sancho
Pilar Goya Laza
Elena Castro Martínez

Rosina López-Alonso Fandiño
María Victoria Moreno Arribas
David Martín de Diego
Susana Marcos Celestino
Carlos Pedrós Alió
Matilde Barón Ayala
Pilar Herrero Fernández
Miguel Ángel Puig-Samper Mulero
Jaime Pérez del Val

Catálogo general de publicaciones oficiales

http://publicacionesoficiales.boe.es

Diseño gráfico de cubierta: Carlos Del Giudice

© María del Carmen Fernández Alonso
y Nuria E. Campillo Martín, 2018
© CSIC, 2018
© Los Libros de la Catarata, 2018
Fuencarral, 70
28004 Madrid
Tel. 91 532 20 77
Fax. 91 532 43 34
www.catarata.org

ISBN (CSIC): 978-84-00-10324-8

ISBN ELECTRÓNICO (CSIC): 978-84-00-10325-5

ISBN (CATARATA): 978-84-9097-451-3

ISBN ELECTRÓNICO (CATARATA): 978-84-9097-461-2

NIPO: 059-18-011-9

NIPO ELECTRÓNICO: 059-18-012-4

DEPÓSITO LEGAL: M-10.661-2018

IBIC: PDZ/KNDP/TDCW

Reservados todos los derechos por la legislación en materia de Propiedad Intelectual. Ni la totalidad ni parte de este libro, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse en manera alguna por medio ya sea electrónico, químico, óptico, informático, de grabación o de fotocopia, sin permiso previo por escrito del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y Los Libros de la Catarata. Las noticias, los asertos y las opiniones contenidos en esta obra son de la exclusiva responsabilidad del autor o autores. El Consejo Superior de Investigaciones Científicas y Los Libros de la Catarata, por su parte, solo se hacen responsables del interés científico de sus publicaciones.

Introducción

Todos nos hemos acercado en algún momento a la farmacia buscando un remedio para alguna dolencia, pero ¿somos conscientes de cómo llega uno de esos medicamentos a estar a la venta?, ¿cuántos fármacos han caído durante el largo y duro proceso desde el laboratorio hasta la farmacia?, ¿cuál es la semilla inicial a partir de la que se genera un fármaco?, ¿cómo sabemos que el medicamento cura? De hecho, ¿es lo mismo un fármaco que un medicamento?, ¿y un principio activo?

La mayoría de estas preguntas se quedan sin respuesta para un amplio porcentaje de la población. Y, sin embargo, es un tema que a todos nos afecta y preocupa. Las enfermedades, desgraciadamente, conviven con nosotros, y aunque queda un inmenso trabajo por hacer en la búsqueda de curas para muchas de ellas, afortunadamente también tenemos un gran número de herramientas terapéuticas para combatir otras.

Disponer de un medicamento en el mercado para tratar o curar una enfermedad supone un largo viaje; se puede decir que es casi una carrera de obstáculos y de fondo. El primer escollo que hay que abordar es la identificación y validación de posible dianas terapéuticas. Para ello hay que estudiar las macromoléculas biológicas (proteínas, receptores, enzimas…) involucradas en la enfermedad a tratar mediante estudios experimentales (ratones *knockout*, modificados genéticamente para que el gen o genes en estudio resulten inactivos) o empleando técnicas computacionales (bioinformática) para poder entender los mecanismos naturales bajo los que

opera esa patología.

Superado el primer salto —haber identificado a los actores involucrados en la patología—, el siguiente objetivo que vencer es la identificación, desarrollo, validación y optimización de potenciales compuestos activos. De forma paralela o iterativa se desarrolla la fase preclínica durante la que se efectuarían estudios de seguridad y se realizarían ensayos en células o tejidos (*in vitro*) y en organismos vivos (*in vivo*), que permitirían la formulación del medicamento para su uso en pruebas clínicas y la caracterización de sus propiedades farmacológicas y toxicológicas.

La siguiente etapa de la carrera sería el desarrollo clínico y sus diferentes fases, mediante las cuales se evaluarían, ya en humanos, parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos que proporcionen información sobre el efecto y seguridad del producto tanto en sujetos sanos como en pacientes que padezcan la enfermedad, en grupos cada vez más amplios. Llegarán a la meta solo aquellos medicamentos que hayan superado positivamente cada una de las pruebas de este tortuoso camino.

Con este libro queremos contar de una manera sencilla cuáles son las diferentes etapas por las que una molécula inicial va desarrollándose y evolucionando en su recorrido hasta convertirse en un medicamento. Este es un camino largo y complejo, ya que se necesitan, de media, al menos diez años para que un nuevo medicamento complete el viaje que va desde su prometedor descubrimiento inicial hasta la ansiada meta de entrar en el mercado.

También es un proceso caro: el coste medio para investigar y desarrollar cada medicamento con éxito se estima en aproximadamente mil millones de euros (Dimasi, Grabowski y Hansen, 2016). Este número incorpora el coste de los fracasos, de esos miles y a veces millones de compuestos que se van quedando por el camino ya que muy pocas de estas moléculas iniciales

recibirán finalmente la aprobación: se calcula que la probabilidad general de éxito clínico (la probabilidad de que un fármaco pase con éxito todos los ensayos) es inferior al 12%.

Tampoco podemos olvidarnos de la dimensión social de todo este proceso, de las repercusiones que el hallazgo, o no, de una cura para una enfermedad determinada tiene sobre la ciudadanía, del interés evidente que todos tenemos en recibir un tratamiento adecuado y efectivo cuando enfermamos y de la esperable preocupación (y desesperación) cuando padecemos una dolencia grave, como por ejemplo el cáncer, para el que las expectativas de vida no son halagüeñas.

Así, cualquier noticia que se entronque con la salud y la calidad de vida encuentra fácilmente su lugar en los medios de comunicación, aunque en muchas ocasiones estos pecan de sensacionalismo o falta de rigor a la hora de transmitirlas. La mayoría de las veces no sucede de manera intencionada sino que deriva de una carencia en los conocimientos científicos básicos, por una parte, y de los mecanismos subyacentes a la investigación en esta área, por otra.

Consideramos que entender este complejo proceso nos ayudará a poner en contexto y dimensionar de manera adecuada el problema de encontrar la cura a las diferentes enfermedades y nos dará argumentos sólidos para evaluar con criterio cualquier noticia en esta área que nos llegue a través de los medios de comunicación.

CAPÍTULO 1

Aspectos históricos del uso de medicamentos

Purificar, pulverizar la piel de una serpiente de agua
Verter agua [sobre ella y sobre] la planta *amamashdubkaskal*, la
raíz de mirto, álcali pulverizado, cebada, resina de abeto en polvo,
y [parte del] pájaro *kushippu*;
hervir;
Dejar que el extracto se decante;
Lavar el órgano enfermo con el líquido;
Frotarlo con sésamo y aceite de cedro.

Esta es una de las 14 preparaciones farmacológicas que se recogen en una tablilla de arcilla sumeria desenterrada en Nippur (antigua ciudad sumeria, en la actual Iraq) en el año 1974 y que data del tercer milenio antes de Cristo. Se la considera el documento médico más antiguo conocido, y aunque no nos indica contra qué enfermedades se aplicaban estos remedios, su dosificación o su frecuencia de aplicación sí nos informa acerca de los elementos que se empleaban en las composiciones.

No recurren a fórmulas mágicas ni hechizos —aunque estas prácticas eran corrientes en Sumer— y, por el contrario, nos muestra que ya entonces sabían cómo extraer los principios deseados de las sustancias utilizadas: hirviendo en agua y añadiendo un álcali y sales diversas. También filtraban la solución o suspensión acuosa para separar la materia orgánica y aplicaban ese filtrado al órgano enfermo, ya fuera por lavado o por aspersión. Se usaba la cerveza como vehículo para facilitar la absorción de los remedios y precisaban la necesidad de "purificar" los ingredientes antes de pulverizarlos mediante diversas operaciones químicas, lo que nos habla del alto nivel de conocimiento en esta materia al que habían llegado

(Kramer, 2010; Legrain, 1940; Levey, 1955).

Esta y otras tablillas similares demuestran que los médicos sumerios utilizaban sustancias vegetales, animales y minerales. De entre estos últimos, destacan el cloruro sódico (sal común) y el nitrato potásico (salitre). Del reino animal obtenían productos como la leche, la piel de serpiente o la concha de tortuga. Pero como sucede a lo largo de todo el periodo antiguo, la mayoría de sus fórmulas las obtuvieron del reino vegetal: arbustillos como la casia, el mirto, el asafétida y el tomillo, o árboles como el sauce, el peral, el abeto, la higuera y la palmera de dátiles. Las drogas se preparaban a partir del grano, del fruto, de la raíz, de la rama, de la corteza o de la goma de los vegetales en cuestión, y debían conservarse, igual que hoy en día, en forma sólida, deshidratados. Los textos cuneiformes sumerios, asirios y babilonios reflejan también el uso de la vid, el granado, el melón, el ajo, la cebolla, el comino, el lino y el eléboro blanco.

Pero este documento sumerio sería simplemente la primera evidencia escrita de algo que ya había comenzado mucho antes. Desde que los primeros homininos empiezan a adquirir conciencia y a interaccionar con su entorno han buscado tratar sus enfermedades usando diferentes plantas y minerales, conocimientos que adquiridos como resultado de la experiencia se transmitían después de generación en generación. Así, por ejemplo, parece que los neandertales de El Sidrón se medicaban: los restos de sarro en la dentadura de uno de estos ejemplares muestran la presencia del patógeno *Enterocytozoon bieneusi* que, en humanos, provoca problemas gastrointestinales, además de abscesos dentales. Y en ellos se halló ADN del hongo de la penicilina, un antibiótico natural, y restos de corteza de sauce (que contiene ácido acetilsalicílico, principio activo de la aspirina) (Weyrich, 2017).

La civilización egipcia también muestra un importante desarrollo en materia médica. Papiros como el Ebers (1500 a. C.) describen no solo la sintomatología y prescripciones para una determinada enfermedad sino también los principios activos de diferentes plantas, animales, minerales y alimentos, así como la formulación, la preparación de los medicamentos y sus pautas de administración. Además de los compuestos ya mencionados, los documentos egipcios recogen los usos de otros como el trigo, el azafrán, el sicomoro, el ajenjo y la mandrágora. En los papiros se describe el uso del aceite de ricino como purgante o para embellecer el cabello, de raíz de granado como remedio contra los gusanos intestinales o el hinojo utilizado como digestivo.

Los comienzos de la medicina más racional los tenemos en Grecia y Roma, desde Alcmeón de Crotona hasta Galeno, que sienta las bases técnicas para la preparación de las principales formas farmacéuticas y establece los criterios que regirán hasta bien entrada la Edad Media.

Es también en esta época cuando surgen conocidos expertos en plantas medicinales, como Dioscórides, cuyos tratados se reprodujeron a lo largo de los siglos. Sus viajes acompañando a las legiones romanas como médico militar le permitieron recopilar información sobre las propiedades curativas de millares de plantas. Discutió cuestiones sobre el valor medicinal y dietético de derivados animales como la leche y la miel, así como la preparación, las aplicaciones y la posología de productos químicos como el mercurio, el arsénico, el acetato de plomo o el óxido de cobre (aunque hoy sabemos que todos ellos son tóxicos administrados en dosis elevadas). También trató el valor anestésico de pociones elaboradas a partir de opio o mandrágora. Su obra, *De materia medica*, publicada en cinco volúmenes, fue traducida y reproducida en un gran número de ocasiones y constituyó el manual básico de farmacología hasta el siglo XV.

La primera farmacia, tal y como las conocemos hoy en día, se estableció en Bagdad, en la Casa de la Sabiduría creada en el siglo IX y asociada al hospital establecido en la misma. También es un árabe, Avicena, el que es considerado como padre de la farmacología y el que consolida la separación de la farmacia y la medicina en Oriente Medio. Aparecen en este momento pioneros listados de hierbas medicinales, se introducen los jarabes, el alcohol y muchos nuevos remedios medicinales.

La primera farmacia en Europa de la que se tiene constancia se estableció en 1221 en el convento, regido por frailes dominicos, de Santa Maria Novella (Florencia). Allí cultivaban hierbas y plantas medicinales y elaboraban medicinas y ungüentos para uso interno en su enfermería (la venta exterior no comenzaría hasta siglos más tarde).

Llegado el Renacimiento comienza la ciencia moderna, se inventan nuevas formulaciones farmacéuticas como extractos sólidos o tinturas líquidas, evolucionan las farmacias y los boticarios y se descubren nuevos fármacos. Además, comienzan a imprimirse en este momento las primeras farmacopeas.

Hoy en día sabemos que muchas de las plantas medicinales o compuestos químicos registrados en esas farmacopeas pueden resultar fatales cuando son usados en dosis inadecuadas. El antimonio, utilizado desde la época egipcia para tratar la fiebre y enfermedades de la piel, es tan tóxico como el famoso arsénico y causa dolores de cabeza, náuseas y vómitos, pudiendo, en altas concentraciones, provocar neumoconiosis y otras enfermedades respiratorias, del tracto digestivo, sistema nervioso central o cardiacas. Por su parte, la madera, hojas, corteza y semillas del tejo, usado en la Antigüedad como antídoto para las mordeduras de las víboras, son tóxicas y su ingesta provoca la muerte por parálisis respiratoria. Aun así, de su corteza se extrae el taxol, que tiene importantes propiedades anticancerígenas. La

belladona, usada tradicionalmente para tratar dolores de cabeza, síntomas menstruales, reacciones alérgicas e inflamaciones y utilizada por las matronas romanas para blanquear su cutis y dilatar sus pupilas forma parte también de la clásica "farmacopea" de las brujas y sus alcaloides pueden provocar estados de coma o muerte cuando es mal administrada.

Y no solo los productos naturales; ya en 1898 la heroína podía comprarse en farmacias en forma de jarabe para niños contra el catarro y otras enfermedades respiratorias. El opio se usaba como remedio para el asma, la tos y la neumonía, y se vendían tabletas de cocaína para calmar el dolor de garganta o de dientes. Incluso estuvo incluida en la formulación de la Coca-Cola hasta que en 1903 se sustituyó por cafeína.

Con la profesionalización de la ciencia en el siglo XIX se produce el desarrollo de la incipiente industria farmacéutica y empieza a adquirirse conciencia del valor de la investigación y de la tecnología. Los remedios secretos, creados por médicos, boticarios, religiosos o curanderos, que no revelan sus composiciones, empiezan a dar paso a la producción en la posguerra de penicilinas, aspirinas, corticoides y antiácidos para luego entrar en la sofisticación de los agonistas y antagonistas de los receptores, de los elaborados antibióticos o de los inhibidores enzimáticos. De la artesanal fabricación de las antiguas píldoras se llega a las modernas bibliotecas de moléculas almacenadas en ordenadores, a la manipulación de sus estructuras para acercarse a los medicamentos mejorados y, por último, a los estudios clínicos, a la bioética y a los organismos reguladores.

No es hasta los años sesenta que empieza a considerarse esencial antes del lanzamiento al mercado de un fármaco el estudio de su eficacia, seguridad y beneficios.

Un ejemplo que podríamos considerar clave para situar el contexto histórico de los ensayos clínicos sería el caso de la talidomida. En 1954, en

el laboratorio Grünenthal (Stolberg, Alemania) se buscaba un método barato para la fabricación de antimicrobianos. Durante este proceso, se descubre la talidomida, que aunque no mostraba ningún efecto antimicrobiano, sí parecía tener potencial para el tratamiento de la epilepsia, así que, sin fundamentos científicos ni monitorización de resultados, fue calificada como "inocua" y distribuida gratuitamente por el laboratorio a médicos de Suiza y la República Federal de Alemania para su uso con este objetivo. Algunos pacientes tratados con talidomida referían, efectivamente, un sueño más profundo, y se mostraban más calmados y tranquilos, pero en 1956 nació una niña sin orejas cuyo padre era un empleado del laboratorio que había llevado a su casa muestras para su esposa embarazada. Este fue el primer caso de una larga lista de niños nacidos con malformaciones derivadas del uso de talidomida por alguno de sus padres. El medicamento se comercializó como sedante en Europa, Asia, África y América del Sur, tratándose con él las náuseas y vómitos asociados al embarazo. Más de diez mil niños sufrieron focomelia (anomalía congénita que se caracterizaba por la carencia o excesiva cortedad de las extremidades). Cuando se investigó qué podía estar pasando, se descubrió que había dos talidomidas distintas, de igual forma molecular, que se diferenciaban en la disposición de los sustituyentes de un átomo de carbono. Se trataba de una molécula con dos enantiómeros, una de las formas, la denominada R, producía el efecto sedante y la forma S era la responsable de los efectos teratógenos.

Antes de la catástrofe con la talidomida no existía ninguna ley ni comisión de control de medicamentos, pero la alarma social provocada —con razón— por los severos efectos secundarios hizo que los responsables de sanidad de muchos países comenzasen a hacer controles estrictos de los medicamentos antes de su comercialización, realizándose ensayos farmacológicos y testados en animales y seres humanos.

Según el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos (portalfarma.com), en la actualidad se usan más de 15.000 entidades químico-farmacéuticas con finalidad terapéutica. Además, resulta inconcebible el registro de un medicamento nuevo sin los rigurosos y costosos estudios clínicos que valoran su eficacia y seguridad.

Más allá de la realización de ensayos clínicos que caractericen de manera general la toxicidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, en el siglo XXI nos dirigimos al desarrollo de una medicina personalizada. En un paso lógico derivado de los avances científicos y tecnológicos, se busca el apoyo de la genética para evitar las posibles reacciones adversas de los medicamentos derivadas de determinadas propensiones genéticas de los pacientes. Estas pruebas farmacogenómicas podrían evitar efectos potencialmente mortales y permitirían adaptar los tratamientos al perfil genético de cada uno (Maron, 2017). Hay variantes genéticas específicas (más allá de sexo y etnia) que ayudan a predecir quién responderá adecuadamente a un fármaco o quién sufrirá efectos secundarios por el uso del mismo.

La lectura de genomas, epigenomas y metagenomas; conocer la interacción del genoma con el ambiente y todo aquello que proporcione información molecular concreta para desarrollar métodos de diagnóstico; identificar las causas de las enfermedades minoritarias e instaurar los tratamientos más adecuados nos permitirá acercarnos al sueño del doctor Gregorio Marañón de tratar enfermos y no enfermedades.

CAPÍTULO 2

Búsqueda de la diana terapéutica. Identificación y validación

La vida de un medicamento comienza en el momento en que surge la necesidad de encontrar una solución terapéutica para una enfermedad determinada. Y, por tanto, empieza cuando se estudian y analizan qué factores o actores están alterados y están interfiriendo con el funcionamiento normal. Es decir, tenemos que encontrar el blanco o diana terapéutica que esté provocando o al menos esté involucrado en el proceso patológico. Este podría ser una macromolécula que se haya producido en exceso; o que, por el contrario, no se produce en cantidades normales; o que se pliega con una estructura anormal. Por ejemplo, en la diabetes, la producción de insulina es insuficiente o bien las células no responden a esta, y en el caso del cáncer, puede haber demasiada cantidad de un mensajero químico que hace que las células tengan un crecimiento anormal.

El proceso de descubrimiento del blanco terapéutico involucrado o responsable de una enfermedad es una tarea complicada y costosa tanto desde un punto de vista económico como temporal. Desgraciadamente, a veces es imposible saber en detalle qué es lo que no está funcionando y los científicos no pueden decir con exactitud quién es el responsable de la enfermedad. Las enfermedades suelen ser multifactoriales, es decir, no hay involucrada solo una diana específica, sino que hay varias rutas o vías implicadas en el proceso patológico. Un claro ejemplo es la enfermedad de Alzheimer, que es compleja y multifactorial, y hay un número importante

de rutas y proteínas involucradas (Martínez, 2009).

También puede ocurrir que las vías o rutas encontradas o las dianas identificadas, aunque estén involucradas, no sean la causa principal de la enfermedad, siendo solo una más de las respuestas del organismo, y que, por lo tanto, apuntar a estas dianas con fármacos no sea el tratamiento correcto para esa enfermedad. En este caso, el proyecto de desarrollo del fármaco perseguiría a la diana equivocada y acabaría fracasando. Todo esto resalta lo crucial de seleccionar la diana adecuada para el desarrollo de tratamientos eficaces.

Este primer paso en el proceso de desarrollo de un medicamento, el establecimiento de la diana, se puede desglosar en tres etapas: 1) definición del modelo patológico o de enfermedad, 2) identificación de la diana o dianas responsables, y 3) validación de la misma.

Modelo de enfermedad

Tener un modelo teórico de la enfermedad a estudiar permite explorar cómo funciona una enfermedad en el laboratorio, es decir, ayuda a caracterizar los mecanismos de acción, los actores involucrados y otros factores para así evitar realizar estos estudios directamente en los pacientes. Disponer de un modelo de la enfermedad que nos interesa ayuda a los científicos a conocer en profundidad sus características, además de poder estudiar y repetir los experimentos y análisis tantas veces como se requiera, lo cual es necesario e imprescindible para disponer de unos resultados fiables.

Estos modelos teóricos intentan imitar la biología animal o humana anómala que se desarrolla en una enfermedad particular. Los modelos pueden ser tanto modelos *in vitro*, células o tejidos en una placa, como modelos *in vivo*, en animales.

Un ejemplo de la importancia de disponer de un modelo adecuado de la enfermedad lo podemos encontrar en la enfermedad de Parkinson. Esta se

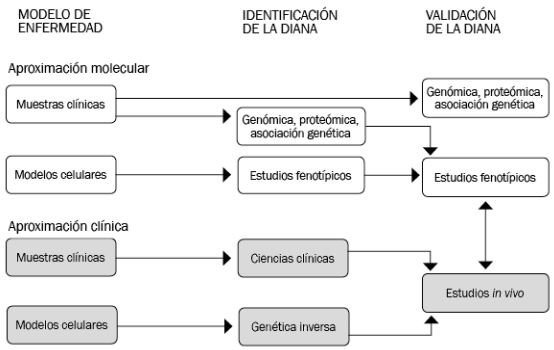
caracteriza por una pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas de una región cerebral denominada "sustancia negra" (Martínez y Gil, 2015). Sin embargo, la causa por la cual estas neuronas concretas degeneran se desconoce, dificultando notablemente el descubrimiento de tratamientos efectivos.

Así, los investigadores se enfrentan a un grave problema, y es que en la actualidad no existe un buen modelo animal que reproduzca las causas de la muerte neuronal que tiene lugar en esta enfermedad. Los modelos más habituales en investigación de párkinson se basan en la sintomatología, los síntomas que los animales presentan son similares a los que se observan en los pacientes humanos y, por tanto, son modelos que vienen muy bien para tratar los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, estos modelos normalmente no replican la fisiopatología real del párkinson, y por lo tanto los resultados obtenidos con los mismos en la mayoría de casos no se pueden extrapolar a la clínica.

De una manera teórica o académica se pueden definir principalmente dos tipos de estrategias para caracterizar o proveer de modelos terapéuticos: 1) aproximación molecular, y 2) aproximación clínica (*system approach*) (Lindsay, 2003), y en la práctica se selecciona una u otra estrategia (o ambas) en función de la enfermedad a estudiar.

Los modelos moleculares hacen uso de muestras patológicas y modelos celulares, también denominados *in vitro*. Mientras, en la aproximación clínica se estudia el organismo completo, empleando las ciencias clínicas (ensayos directos sobre pacientes) y estudios *in vivo* (modelos animales).

FIGURA 1
Esquema de los procesos de identificación y validación de la diana terapéutica.



Identificación de la diana terapéutica

Los investigadores en esta etapa tratan de identificar qué actores (macromoléculas, células, genes…) de la enfermedad en estudio están alterados o se comportan de una forma distinta a la conocida en un modelo sano.

Como hemos visto en el capítulo anterior, una diana o blanco terapéutico es una macromolécula que está involucrada de alguna manera en una enfermedad o patología. Se calcula que hoy en día hay unas 8.000 dianas terapéuticas caracterizadas. Estas dianas pueden ser factores secretados, receptores de la superficie celular o vías de señalización intracelular.

Por ejemplo, en las enfermedades hereditarias, la patología puede desencadenarse por una diferencia en la secuencia de genes o en la expresión de los mismos que provoque un desequilibrio en la expresión de la proteína y/o en el funcionamiento de la proteína expresada por dicho gen. De esta manera, puede haber una presencia excesiva (sobreexpresión) de la misma o bien una deficiencia o encontrarse completamente ausente. En el caso de una enfermedad provocada por un patógeno externo, como un virus o una bacteria, el patógeno invadirá al huésped con moléculas que no están presentes en una persona sana.

En el descubrimiento de dianas terapéuticas, el propósito es identificar esas moléculas diferentes. Esto puede lograrse por medio de diversas

tecnologías, entre ellas, experimentos con chips de ADN, electroforesis de proteínas, espectrometría de masas (EM), secuenciación de ADN y técnicas de imagen por ordenador.

Tradicionalmente, la identificación de los blancos moleculares implicados en los procesos fisiológicos normales o en los patológicos se llevaba a cabo desde la biología, es decir, se aislaba y caracterizaba una determinada diana, generalmente de tejidos animales, con el fin de clonar el gen que codificaba dicha diana de interés, para confirmar posteriormente que dicho gen y por tanto la proteína o receptor asociados estaban involucrados en la enfermedad en estudio. Se trata de un proceso conocido como "de la función al gen" (Debouck y Metcalf, 2000).

Ahora, gracias a la secuenciación de un gran número de genomas, incluido el humano, ha habido una evolución en el proceso de desarrollo de nuevos fármacos ya que se ha pasado del estudio de unos pocos genes relacionados con la enfermedad al estudio masivo de genes relacionados con las enfermedades. El avance de la secuenciación masiva de diferentes genomas ha permitido el descubrimiento de nuevos genes, muchos de ellos sin función conocida, lo que ha llevado al proceso de desarrollo de fármacos mediante una estrategia conocida como "del gen al cribado", intentando relacionar cambios en los genes (genómica), en la expresión de las proteínas (proteómica) y en la variación genética (mutagénesis) con el desarrollo de las enfermedades. Se identifican nuevas dianas a partir del estudio comparativo de una muestra sana frente a una muestra enferma, en función de los genes y de las proteínas.

Desgraciadamente, la identificación de dianas empleando estas disciplinas conlleva a veces mucho tiempo y de forma paralela se emplean otras estrategias como los estudios fenotípicos (siendo el fenotipo la expresión de un determinado genotipo en función de un determinado

ambiente).

Genómica

Las estimaciones recientes sitúan entre 20.000 y 25.000 el número de genes en el genoma humano, de los cuales en torno a 5.000 podrían estar implicados en procesos patológicos. De estos últimos, solo ciertos genes y las proteínas que codifican serán de interés para el desarrollo de fármacos que modifiquen el proceso patológico.

La genómica estudia el genoma de los organismos. Y ¿qué significa esto? Pues la secuenciación del ADN, el análisis de las secuencias para encontrar genes y su comparación con secuencias genómicas de otros organismos.

Se puede decir que el padre de esta área fue un monje agustino alemán Gregor Mendel, gracias a sus estudios con guisantes de la variedad *Pisum sativum*. Sus conclusiones finales, conocidas como "leyes de la genética de Mendel", explican la transmisión por herencia genética de las características de los organismos padres a sus descendientes.

Desde estos inicios hasta nuestros días un gran número de trabajos nos han llevado del estudio de estos guisantes a lo que hoy es la genética. De entre estos, cabe destacar la investigación de Rosalind Franklin y su fotografía de las fibras de ADN empleando difracción de rayos X, que permitió a Watson y Crick deducir la estructura del ADN.

Gracias a la genómica se pueden seleccionar, a partir del conjunto de genes del genoma humano, aquellos que dan lugar a proteínas y que pueden llegar a ser dianas terapéuticas.

La genómica ayuda al análisis del nivel de expresión de los genes comparando muestras sanas frente a muestras enfermas, y permite caracterizar las alteraciones genéticas de una determinada enfermedad.

Proteómica

Se habla mucho de la proteómica, pero realmente ¿qué es? Se trata de una

disciplina que estudia el proteoma de un organismo. Y, de nuevo, la misma pregunta anterior.

El proteoma, término empleado por primera vez en 1995, engloba el contenido total de proteínas que se traducen del genoma de un organismo. El proteoma de una célula es variable y dinámico en función de la respuesta a estímulos o a condiciones de estrés o enfermedad, lo que lo diferencia del genoma, que es bastante constante. Así, la proteómica es el estudio sistemático de las diversas propiedades de las proteínas derivadas del genoma utilizando métodos bioquímicos, generando una descripción detallada de la estructura, función y control de los sistemas biológicos, como la secuencia, cantidad, modificaciones, interacciones con otras proteínas, etc., tanto en condiciones normales como patológicas.

Una de las líneas de la proteómica —la proteómica de expresión— es identificar y caracterizar las proteínas que marcan la diferencia entre un sujeto sano y uno enfermo, a nivel de célula o tejido. Además de ser muy útil para la identificación de blancos biológicos para el desarrollo de fármacos, otros objetivos de la proteómica son el estudio de la localización subcelular de las proteínas y el estudio de las interacciones proteína-proteína —rama conocida como proteómica del mapa celular o estructural —. Por último, la proteómica funcional estudia y caracteriza los mecanismos de acción, los mecanismos de la enfermedad y las interacciones de las proteínas y los fármacos.

Destacar que, adicionalmente, hay también diferentes herramientas o técnicas para analizar las diferentes proteínas de una célula y su variación de un individuo sano a uno enfermo.

Asociación genética

La presencia de mutaciones en un gen determinado puede causar enfermedades, algunas de ellas muy graves, como sucede con la

enfermedad de Huntington, la distrofia muscular de Duchenne o la fibrosis quística, entre otras. Por tanto, la identificación y caracterización de estas mutaciones es de vital importancia para ayudar en el conocimiento del mecanismo de las enfermedades y el hallazgo de nuevas dianas terapéuticas. Sin embargo, la mayoría de las patologías son enfermedades complejas y multifactoriales, es decir, que no se producen por un único gen, sino que está influyendo un número múltiple de ellos, por lo que resulta muy complicado llegar a la identificación de todos los genes implicados. Pero los investigadores saben resolver y esquivar obstáculos, y así el papel de los genes en una enfermedad se puede estudiar mediante asociación genética.

Los estudios de asociación genética analizan la relación estadística entre variables genéticas poblacionales y un fenotipo determinado como, por ejemplo, el riesgo de enfermedad. Conocer estar relaciones ayuda a descubrir el componente genético que hay detrás de las enfermedades de alta prevalencia en la población, como la diabetes mellitus (DM), la enfermedad coronaria o la insuficiencia cardiaca (Sevilla, 2007).

Bioinformática

A lo largo de las últimas décadas se han publicado diferentes definiciones para explicar el término "bioinformática". De una forma general y aproximada, este definiría el uso de ordenadores para gestionar la información biológica. Siendo más precisos, la bioinformática es un área que aúna diferentes disciplinas científicas como la biología, la informática, las matemáticas y la tecnología de la información con el objetivo final de llegar a nuevos conocimientos biológicos y crear una perspectiva global a partir de la cual se puedan explicar y discernir conceptos y principios básicos de la biología.

Existen tres subdisciplinas importantes dentro de la bioinformática: 1) el

desarrollo de nuevos algoritmos con los cuales gestionar la información de grandes bases de datos, 2) el análisis e interpretación de varios tipos de datos, incluidas las secuencias de nucleótidos y aminoácidos, los dominios de proteínas y las estructuras de proteínas, y 3) el desarrollo y la implementación de herramientas que permiten el acceso y la gestión eficiente de diferentes tipos de información, como la del National Center for Biotechnology Information.

Por lo tanto, la bioinformática, ayudada por la informática, se ocupa de la recopilación, almacenamiento, organización, análisis, manipulación, presentación y distribución de información relativa a los datos biológicos o médicos, tales como las macromoléculas (ADN o proteínas, por ejemplo). Además de utilizarse como una herramienta esencial en el análisis de los resultados obtenidos con las técnicas antes comentadas, la bioinformática puede contribuir a los procesos de identificación y validación de objetivos proporcionando información funcional de las proteínas a estudiar.

Validación de una diana

Una vez identificada la diana terapéutica, el siguiente paso es la validación del blanco con el objetivo de confirmar dos puntos clave. En primer lugar, que la molécula diana interviene realmente en la enfermedad y es esencial para el desarrollo de la misma. La identidad como blanco terapéutico puede estar cuestionada por diferentes motivos, como que la vía de señalización donde interviene la proteína identificada no está completamente caracterizada o que la interacción de múltiples componentes en una ruta biológica compleja, como la señalización intracelular, sea tal que la molécula elegida sea fácilmente sustituida por rutas alternativas en un organismo vivo, y resulte no ser esencial. El segundo punto establece la necesidad de confirmar que la diana es *druggable*, es decir, susceptible de ser modulada por fármacos. Se tiene que responder a la pregunta: ¿puede

desarrollarse un fármaco seguro y eficaz contra dicha diana? Los científicos completan este segundo componente de la validación de dianas terapéuticas antes de que el fármaco entre en fase de estudio en humanos.

Hay varias maneras de validar una diana y el proceso debe tener en cuenta el tiempo, el coste y la tecnología. En su nivel más sencillo, el concepto de validación de dianas consiste en emplear la diana para desencadenar la enfermedad en una muestra de tejidos sanos y, a continuación, bloquearla para restaurar la condición sana. Esto se lleva a cabo en cultivos celulares o en modelos animales. El truco es seleccionar un modelo que sea representativo y que funcione. En ocasiones, personas que nacen sin ciertas moléculas funcionales expresan un tipo concreto de enfermedad y el estudio de muestras biológicas obtenidas de estos sujetos constituye otro modo de validar una diana. Por regla general, los estudios iniciales se efectúan en cultivos celulares. En caso de que estos estudios sean positivos, el siguiente paso consiste en utilizar un modelo animal.

Para ello, hay que crear un modelo animal adecuado para validar una diana. En algunas ocasiones, la diana no existe en un modelo animal o no permite imitar la enfermedad humana. En otras, el candidato a medicamento es tan específico de los seres humanos que no reconoce la diana del modelo animal o el animal desencadena una respuesta inmunitaria que bloquea cualquier efecto terapéutico. Por ejemplo, el alzhéimer aparece exclusivamente en los seres humanos y hasta hace poco tiempo no se habían desarrollado modelos murinos (en roedores) que imitaran la enfermedad.

Para acelerar el proceso de validación de dianas se han desarrollado métodos que, en conjunto, se conocen como “genómica funcional”. Entre estos métodos está la tecnología de *arrays*, en la que una gran cantidad de oligonucleótidos representando secuencias de genes diferentes se

inmoviliza sobre un soporte y se utiliza para identificar ADN complementario (ADNc) o ARN mensajero (ARNm) en determinadas muestras patológicas. Otras técnicas implican el bloqueo o eliminación de genes (*knocking out*) mediante métodos antisentido, interferencia de ARN (ARNi) y/o animales transgénicos, para ver el efecto que produce su pérdida, o utilizan ribozimas marcadoras que permiten la monitorización de las interacciones proteína-ácido nucleico o proteína-proteína, facilitando la rápida identificación de inhibidores para su uso en el descubrimiento de fármacos.

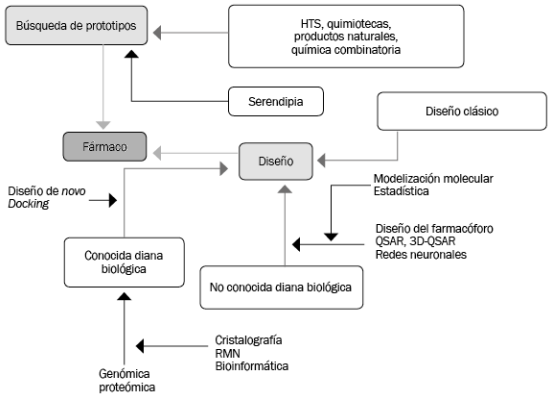
CAPÍTULO 3

Desarrollo de compuestos bioactivos. Nacimiento de un *lead compound*

En el capítulo anterior hemos visto que los científicos, tanto en las empresas farmacéuticas como en los laboratorios de investigación de entidades públicas, trabajan para identificar a los actores macromoleculares que están involucrados en los procesos patológicos. Llegados a este punto, hay que desarrollar o identificar compuestos o estructuras químicas que sean capaces de modular la diana terapéutica, bien inhibiendo o bloqueando su función o, por el contrario, activándola.

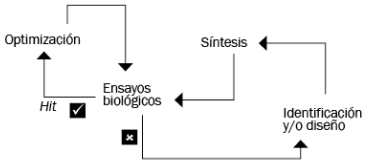
Pudiera ser que al intentar explicarlo para que se entienda, diésemos la impresión de que cada etapa o disciplina involucrada en el desarrollo de un fármaco fuese independiente, pero en realidad es justo lo contrario: el desarrollo de un fármaco es un proceso interdisciplinar donde convergen las diferentes áreas con múltiples interconexiones y la elección de una herramienta o disciplina no excluye la utilización del resto. Así, el proceso que nos lleva a un posible fármaco puede iniciarse desde la búsqueda, que englobaría la síntesis o extracción de productos naturales, la química combinatoria y los métodos de alta producción, y por qué no, también la serendipia. Otra posible vía es el diseño de un prototipo o cabeza de serie y su optimización. El diseño de un cabeza de serie se puede plantear mediante el diseño clásico o mediante diseño computacional y se clasificaría en función de si la diana terapéutica es conocida o no.

FIGURA 2
Esquema de desarrollo de compuestos bioactivos.



Esta segunda etapa del proceso conlleva varios niveles o pasos críticos y es una etapa iterativa. En primer lugar, hay que identificar o diseñar —empleando una aproximación experimental o computacional— la molécula química que va a interaccionar de alguna manera con la diana terapéutica. Esto nos lleva a la necesidad de sintetizar estas moléculas mediante síntesis química o a partir de productos naturales. Y el último paso de esta "primera vuelta" es comprobar experimentalmente que las moléculas obtenidas en el laboratorio van a interaccionar con la diana, es decir, hay que llevar a cabo ensayos biológicos para estudiar si estos compuestos son capaces de inhibir o activar a la proteína o receptor involucrado. Estos primeros ensayos biológicos suelen ser estudios *in vitro* (cultivos celulares, enzimáticos…), lo que permite reducir tanto el coste económico del proceso como el número de animales de experimentación. Así se obtienen los primeros datos de actividad biológica de las moléculas identificadas y sintetizadas previamente. Estos primeros estudios ayudarán al investigador a decidir la siguiente vuelta de este proceso iterativo. Si entre las moléculas estudiadas alguna muestra actividad biológica, se tendrá una molécula prototipo o *hit* y se emprenderá el proceso de optimización para conseguir un compuesto líder (*lead compound*).

FIGURA 3
Ciclo iterativo en el proceso de desarrollo de un *hit*.



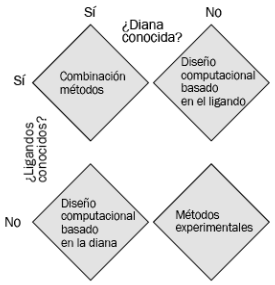
Identificación o diseño de una molécula prototipo

Los *hits*, o moléculas prototipo, son de gran ayuda ya que permiten obtener información sobre los requerimientos estructurales necesarios para interaccionar o unirse a la diana terapéutica. En general, un *hit* presenta unas propiedades tipo fármaco (*drug-like*) aunque no completamente adecuadas (débil afinidad por la diana, compuestos metabólicamente inestables, etc.). Aunque este compuesto todavía no esté completamente optimizado, sí presenta características y propiedades adecuadas para ser un posible fármaco. Para mejorar las propiedades *drug-like* de los prototipos encontrados se comienza un proceso de optimización que nos lleva hasta un compuesto líder (*lead*) con unas propiedades aceptables.

Este es un proceso largo y costoso, donde un porcentaje elevado de moléculas prototipo (alrededor del 80%) se cae por el camino.

La identificación o diseño de un prototipo o *hit* se puede emprender empleando diferentes estrategias o herramientas tanto experimentales como computacionales en función del conocimiento que se tenga de la diana involucrada en el proceso patológico.

FIGURA 4
Estrategias generales para el diseño de fármacos.



Si se ha conseguido identificar y validar la diana, la aproximación que se emplea es el cribado de quimiotecas de compuestos (*chemical libraries*) tanto de forma experimental como computacional (cribados virtuales). Intentando dejar una idea clara, vamos a desarrollar de forma independiente las dos aproximaciones empleadas: experimental y computacional, y en cada aproximación, las estrategias y herramientas que se utilizan en función del conocimiento que se tenga del sistema patológico.

TABLA 1
Herramientas de identificación y diseño de moléculas prototipo.

EXPERIMENTALES	TEÓRICOS
HTS	Cribado virtual
Cribado focalizado	Diseño de novo
Cribado de fragmentos	Farmacóforo
ADN	QSAR
Cribado fisiológico	QSAR-3D
RMN	
Cribado fenotípico	

Aproximación experimental

El cribado de alto rendimiento (HTS, del inglés *high throughput screening*) consiste en ensayar biológicamente grandes colecciones de compuestos químicos o productos naturales para la identificación de prototipos. Es un proceso en el que se combina la robótica y el procesamiento de datos para identificar con rapidez los ligandos que se unen a una determinada diana. En este caso, aunque se tiene conocimiento de la diana implicada, no se

tiene el conocimiento previo del tipo de estructura o esqueleto químico que se desea encontrar.

Cuando hay información experimental adicional sobre posibles estructuras químicas que presentan afinidad por la diana, o por dianas similares, cabe la posibilidad de realizar cribados focalizados, es decir, emplear colecciones de estos compuestos con actividad previa conocida. El HTS ha evolucionado desde sus inicios en los años noventa, cuando la tecnología permitía estudiar miles de compuestos en meses y encontrar moléculas con actividad micromolar, a la actualidad, en que podemos evaluar millones de compuestos en pocos días identificándose compuestos mucho más activos.

Las bibliotecas químicas codificadas por ADN (DEL, *DNA-encoded libraries*) son una tecnología para la síntesis y cribado en una escala sin precedentes de colecciones de compuestos de moléculas pequeñas.

La tecnología DEL implica la unión de compuestos químicos a fragmentos cortos de ADN que sirven como códigos de barras de identificación. La técnica permite la creación e identificación de bibliotecas de compuestos que se unen a una diana específica de entre un conjunto de dianas terapéuticas inmovilizadas.

Los ensayos fenotípicos o cultivos celulares se emplean cuando no se tiene información sobre las macromoléculas biológicas, es decir, cuando no hay un conocimiento y no se requiere *a priori* del mecanismo de acción, estudiándose la actividad de una serie o quimioteca de compuestos a nivel celular.

Aproximación computacional

El diseño o identificación de *hits* y su posterior optimización empleando herramientas computacionales ha cobrado cada vez mayor importancia en el campo del desarrollo de fármacos.

En función del conocimiento que se tenga tanto de la diana terapéutica como de los ligandos o moléculas pequeñas, se utilizarán diferentes estrategias, a menudo de forma paralela, desarrollando estudios teóricos destinados a obtener datos y resultados complementarios que ayuden al desarrollo de fármacos eficaces.

Una de las estrategias más empleada es el uso de cribados virtuales, que consiste en filtrar grandes bases de datos de estructuras químicas o quimiotecas para seleccionar un conjunto de moléculas más reducido, que son las que serán evaluadas experimentalmente. Este cribado se hace empleando diferentes filtros, como la similitud estructural con otros ligandos conocidos, propiedades tipo fármacos o acoplamiento molecular con la diana a estudiar (*docking*).

Una de las quimiotecas más utilizada es la denominada ZINC, que es una base de datos de libre distribución cuyo catálogo completo (en torno a 90 millones de compuestos en febrero de 2018) incluye moléculas de varias casas comerciales.

El cribado virtual tiene que estar integrado con la validación experimental, es decir, aquellos compuestos seleccionados computacionalmente tienen que probarse experimentalmente en la diana de interés.

Diseño basado en la estructura tridimensional de la diana

El conocimiento e interpretación de las interacciones entre un fármaco y la diana terapéutica resultan fundamentales para el desarrollo de nuevos fármacos. En general, los fármacos actúan uniéndose a dianas concretas en un sitio específico conocido como “sitio de unión”. Cuando ha podido completarse la identificación y validación de la diana terapéutica, la estrategia que se emplea para el diseño de los prototipos o *hits* se basa en el conocimiento estructural de la misma. Estas estructuras tridimensionales se

almacenan en una base de datos conocida como Protein Data Bank (PDB). Esta base de datos, pública, contiene la estructura tridimensional de miles de proteínas obtenidas por cristalografía de rayos X y resonancia magnética nuclear (RMN), así como modelos teóricos, empleando modelización por homología (se emplea el conocimiento estructural de dianas similares en estructura, ya conocidas, para construir la de aquella que nos interesa pero de la que no se dispone de su forma).

Uno de los métodos de diseño basado en la estructura de la diana es el diseño *de novo*, que consiste en construir moléculas empleando diferentes fragmentos —como si fuera un lego— directamente en el sitio de unión de la diana, maximizando las interacciones ligando-diana (Schneider y Fechner, 2005). Otro de los métodos más empleados es el que se conoce como estudios de anclaje o acoplamiento molecular (*docking*). Son herramientas computacionales muy útiles para buscar la mejor unión entre dos moléculas, un receptor y un ligando, con el fin de diseñar ligandos más específicos que encajen con mayor precisión en el sitio de unión de la diana terapéutica.

En función de la información experimental de la que se disponga, la predicción de la unión diana-ligando puede ser más o menos costosa. Si se dispone de estructuras de complejos ligando-diana obtenidas por técnicas como la cristalografía de rayos X o la resonancia magnética nuclear, el estudio del sitio de unión de nuevas moléculas resulta mucho más sencillo. Por otra parte, disponer de datos biológicos experimentales, como los obtenidos por mutagénesis dirigida, permite deducir las interacciones entre el fármaco y la proteína. Con estas informaciones se puede realizar un acoplamiento manual entre ligando y receptor mediante programas de modelización molecular para obtener así modelos que expliquen en la medida de lo posible los datos experimentales. Sin embargo, si no se

dispone de datos experimentales provenientes de estudios de mutagénesis, existen métodos automáticos para explorar las posibles uniones entre ligando y receptor. Son los denominados programas de *docking*, los cuales realizan una exploración de todas las posibles posiciones relativas ligando-receptor evaluando la interacción intermolecular entre ambos. Cada una de estas soluciones se evalúa mediante una función de puntaje (denominada *scoring*).

Diseño basado en las moléculas bioactivas

Esta estrategia se basa en el estudio de moléculas para las que se conoce su actividad biológica y consiste en la búsqueda de elementos comunes, estructurales o relacionados con sus propiedades fisicoquímicas, para explicar la actividad biológica y así poder identificar nuevas estructuras. Son modelos predictivos que partiendo de una información conocida y contrastada intentan explicar el "futuro biológico" de nuevas moléculas.

Se pueden considerar diferentes modelos dependiendo fundamentalmente de considerar las propiedades bidimensionales o tridimensionales de las moléculas a estudiar.

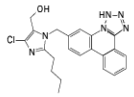
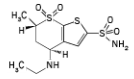
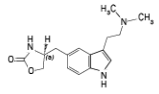
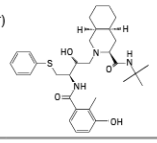
Una de las herramientas más empleadas son las relaciones cuantitativas estructura-actividad o QSAR (de las siglas en inglés *quantitative structure activity relationship*). Estas relaciones son modelos matemáticos de correlación, es decir, se intenta encontrar una ecuación matemática que explique la relación entre la propiedad biológica de interés, por ejemplo la capacidad de un compuesto de unirse a una diana, con la estructura del compuesto. Para el establecimiento de un modelo QSAR es necesario en primer lugar definir las moléculas mediante valores numéricos. Existen diferentes aproximaciones que se pueden considerar para la descripción de las estructuras mediante parámetros clásicos, definidos en función de criterios electrónicos, estéricos o hidrofóbicos, o mediante descriptores que

son calculados a partir de la representación de la estructura en dos o en tres dimensiones.

El QSAR-3D considera la naturaleza tridimensional de las moléculas, asumiendo que la interacción molécula-receptor puede ser representada por un conjunto de interacciones estéricas y electrostáticas, entre la molécula a estudiar y un "átomo sonda". Estas interacciones se conocen como MIP (*molecular interaction potential*). Estadísticamente, no se trata de un modelo lineal como en el bidimensional, ya que vamos a tener una gran cantidad de variables y por tanto no se puede utilizar como herramienta estadística una regresión, sino que es necesario aplicar otras técnicas que permitan disminuir el número de variables.

Otras herramientas muy útiles para encontrar nuevas moléculas son los modelos de farmacóforo. Un farmacóforo reuniría los requerimientos estéricos y electrónicos mínimos indispensables de una molécula para lograr la unión al receptor y originar una respuesta farmacológica. Cabe destacar que aunque por definición el farmacóforo es el mínimo conjunto de requisitos para una determinada actividad, ello no implica que su presencia en cualquier estructura química sea suficiente para esperar una respuesta farmacológica.

TABLA 2
Algunos ejemplos de medicamentos desarrollados con la ayuda de métodos computacionales.

MEDICAMENTO (PRINCIPIO ACTIVO)	ESTRUCTURA	ENFERMEDAD	MÉTODO IN SILICO
Cozaar® (sal de potasio de losartan)		Hipertensión	QSAR
Trusopt® (clorhidrato de dorzolamida)		Glaucoma	Diseño basado en la estructura
Zomig® (zolmitriptan)		Migraña	Modelado molecular
Viracept® (mesilato de nelfinavir)		SIDA	Diseño basado en la estructura

Reposicionamiento de fármacos

Durante los últimos años, el reposicionamiento de medicamentos antiguos para nuevas enfermedades ha tenido un importante auge.

Como hemos visto a lo largo del libro, el desarrollo de un nuevo medicamento puede durar entre diez y quince años e implicar una inversión de más de mil millones de euros por molécula. Muchas de ellas se quedan en el camino al no demostrar eficacia o presentar problemas de toxicidad y seguridad en las pruebas con cultivos celulares, modelos animales o ensayos clínicos en humanos. Por lo tanto, la reutilización de medicamentos que ya han demostrado su ausencia de toxicidad en humanos es una estrategia muy prometedora que permite un considerable ahorro de tiempo y dinero. Un ejemplo muy conocido es el del sildenafilo, actualmente conocido como Viagra. Este medicamento fue desarrollado como terapia contra la angina de pecho pero en la década de los noventa los investigadores de la empresa farmacéutica que lo comercializa descubrieron que era mucho más eficiente para tratar la impotencia sexual masculina.

Síntesis

Los fármacos necesarios para cubrir el mercado que requiere el cuidado de la salud son, en su mayor parte, producidos por síntesis total (aproximadamente el 75%). Otras estrategias incluyen la síntesis enzimática, la transformación de productos naturales y un tercer grupo de medicamentos se obtiene por fermentación o por métodos biológico-químicos, entre ellos los biotecnológicos.

La estrategia sintética a seguir debe ser sencilla, económica y limpia. Hay que tener en cuenta que un proceso químico ideal es aquel que maximiza la incorporación de todos los materiales utilizados en el proceso de síntesis de la molécula. Otros factores importantes son el número de pasos, el tipo de estrategia —lineal o convergente—, así como el tipo de reactivos o disolventes utilizados, ya que habrá que cuidar que no sean perjudiciales para la salud. Otro punto importante a tener en cuenta durante el proceso de diseño de la ruta sintética es que debe obtenerse un solo enantiómero (isómeros ópticos, una pareja de compuestos en que una molécula es imagen especular de la otra). La separación de una mezcla de dos enantiómeros es un proceso difícil y caro y por esa razón es de la mayor importancia que al producir una substancia se obtenga directamente en una sola de las formas quirales. Los trabajos en reacciones asimétricas como la hidrogenación y la oxidación (por las que Karl Barry Sharpless, William S. Knowles y Ryōji Noyori recibieron el Premio Nobel de Química en 2001) han tenido un gran impacto en la obtención industrial de medicamentos que ahora pueden producirse en cantidades de cientos de toneladas en una sola de sus dos formas posibles.

También cabe destacar la importancia de las técnicas analíticas en el desarrollo de los fármacos. El uso de dichas técnicas es imprescindible para el control de calidad que determina la eficacia y seguridad de los medicamentos.

Evaluación biológica

El último paso en este proceso iterativo es la evaluación *in vitro* de las moléculas sintetizadas en el laboratorio, que muestran los primeros datos de actividad de los compuestos a estudiar. Hay que demostrar que estos compuestos muestran actividad en la diana previamente identificada. En función de la diana y/o de los modelos patológicos de los que se disponga, los ensayos pueden variar desde estudios de interacción con la proteína o receptor que nos interesan hasta estudios en cultivos celulares, entre otros.

CAPÍTULO 4

De *lead compound* a fármaco: fase preclínica

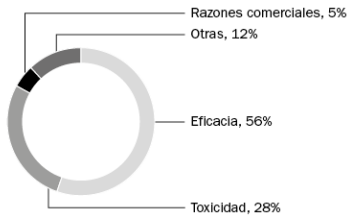
Los efectos de casi todos los fármacos se producen como consecuencia de su interacción con las macromoléculas del organismo, las que hemos denominado en este libro "dianas" o "blancos terapéuticos". Así, los fármacos son capaces de provocar modificaciones bioquímicas específicas sobre determinados órganos o sistemas modulando procesos patológicos (se producirá un efecto terapéutico) o alterando funciones fisiológicas (se producirá un efecto tóxico).

Como ya decía Paracelso, alquimista y médico suizo que vivió en el siglo XVI: "Todo es veneno, nada es veneno. La diferencia está en la dosis". Así, en el desarrollo de los fármacos, antes de pasar a estudiarse o emplearse en los seres humanos, se tiene que estudiar la seguridad y la toxicidad tanto *in vitro* como *in vivo*. La fase preclínica es el conjunto de estudios que se realizan *in vitro* o en animales de experimentación con el fin de obtener la información necesaria para decidir si se puede pasar a estudios en seres humanos sin riesgo para su salud, pudiendo considerarse como el puente necesario para pasar del laboratorio —de la etapa de descubrimiento— a la fase clínica, en seres humanos.

Los estudios preclínicos sirven sobre todo para demostrar la falta de efectos adversos, mientras que en la fase clínica, ya realizada en seres humanos, es cuando se prueba la eficacia terapéutica del fármaco. Esta evolución del estudio de los fármacos —seguridad, eficacia— se explica

teniendo en cuenta que una de las causas más importantes de la interrupción en el desarrollo de un fármaco es la que viene determinada tanto por su falta de eficacia como por sus posibles efectos tóxicos (Schuhmacher, 2016).

FIGURA 5
Representación gráfica de las causas de la caída de los fármacos durante el proceso de desarrollo de los medicamentos.



A lo largo del tiempo han sucedido casos dramáticos de los efectos adversos debidos a la toxicidad de los fármacos en seres humanos, como en el suceso desgraciadamente famoso de la talidomida, ya mencionado al comienzo, o, más recientemente, en 2016, con el caso del fármaco BIA 10-2474, inhibidor de la enzima del ácido graso amida hidrolasa (FAAH), que provocó la muerte de una persona. La fase I en humanos se comenzó administrando bajas dosis simples del fármaco a los voluntarios, sin que se produjera ninguna reacción adversa, y el problema surgió al aumentar la dosis (Kaur *et al.*, 2016).

Para evitar estos accidentes, los fármacos, antes de pasar a la prueba en seres humanos, tienen que someterse a un gran número de estudios tanto *in vitro* como *in vivo* para demostrar que son inocuos. Estos estudios están regulados por las autoridades sanitarias de los diferentes países: FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos, la Agencia Europea del Medicamento (EMEA) o la Agencia Española del Medicamento (AEMPS).

Los ensayos preclínicos se realizan para aportar pruebas suficientes de que un candidato a fármaco es seguro para los seres humanos. Una vez que

las empresas farmacéuticas tienen dicha certeza, presentan una solicitud de fármaco nuevo en investigación (IND) a las agencias reguladoras correspondientes con el fin de obtener el permiso para comenzar los ensayos clínicos en humanos.

Con la realización de los estudios preclínicos se pretenden conocer varios puntos importantes relativos al fármaco en estudio: 1) cómo actúa el organismo sobre el fármaco (farmacocinética), 2) cómo actúa el fármaco sobre el organismo (farmacodinámica), 3) la toxicidad y efectos secundarios del fármaco, y 4) la formulación del mismo (forma farmacéutica). Además, en esta fase de desarrollo preclínico también debe establecerse correctamente una metodología analítica GLP (*good laboratory practice*) y de fabricación final GMP (*good manufacturing process*), ambas necesarias durante la evaluación clínica del nuevo fármaco.

Perfil del fármaco candidato

El perfil del fármaco candidato o la hoja de ruta del proceso de desarrollo de un fármaco (TPP, de las siglas en inglés de *target product profile*) es un documento o guía definido en los años noventa por la FDA para facilitar las gestiones entre los laboratorios farmacéuticos y la propia organización.

Los contenidos de este documento varían de un compuesto a otro y de un equipo investigador a otro. Pero, en general, se trata de un resumen de los objetivos del programa de desarrollo de un fármaco relativo a las características técnicas de dicho producto (indicaciones, contraindicaciones, posología, vías de administración, reacciones adversas, etc.) y socioeconómicas (tipo y tamaño del mercado). La elaboración de un buen TPP permitirá identificar la mejor estrategia aplicable en I+D, en el desarrollo preclínico y clínico, así como en la estrategia regulatoria durante el desarrollo del medicamento. Brevemente descritos, los contenidos de este documento serían los siguientes:

1. Descripción y nombre del producto.
2. Mecanismo de acción por el cual el fármaco produce un efecto en el organismo.
3. Farmacología: información sobre farmacocinética y farmacodinámica.
4. Descripción de la enfermedad a tratar.
5. *Endpoint* primario: medida más importante del resultado del ensayo clínico. Idealmente las variables del *endpoint* primario deberían ser fáciles de interpretar y sensibles a los distintos tratamientos.
6. *Endpoint* secundario: criterios o medidas adicionales que también pueden completarse durante el ensayo clínico, pero que no son estrictamente necesarios para el éxito de ensayo clínico.
7. Otras medidas de eficacia: estas medidas adicionales pueden registrarse, pero que no son necesarias para obtener el éxito del ensayo clínico.
8. Resultados de seguridad: idealmente, estas variables sobre seguridad deberían ser fáciles de interpretar y sensibles a las diferencias entre tratamientos.
9. Dosis y administración: ruta y sitio de administración, volumen de dosis y frecuencia, ubicación de la administración y, si se necesita, personal cualificado.
10. Contraindicaciones: tanto conocidas como esperadas.
11. Acondicionamiento y otras consideraciones para su comercialización: forma e información de la esterilización, acondicionamiento primario y forma de envasado final.
12. Estado de la patente.
13. Tipo de mercado y tamaño.

Estudios químicos: caracterización fisicoquímica

Los primeros estudios de la fase preclínica se realizan de forma paralela a la síntesis y optimización de los *hits* para conseguir un buen candidato o *lead*, y se refieren a la determinación de las propiedades fisicoquímicas que permiten la caracterización de los compuestos. Estas propiedades son la estructura química, peso molecular, solubilidad, punto de fusión y de ebullición, densidad, constante de disociación ácida (pKa), espectros infrarrojo y ultravioleta, espectrometría de masas y RMN, termolabilidad, fotosensibilidad y estabilidad en disolución o en presencia de humedad, entre otros factores.

Estudios farmacológicos: caracterización farmacocinética y farmacodinámica

A principios de los años setenta, la Organización Mundial de la Salud definió la farmacocinética como el estudio de la absorción, distribución, metabolismo y excreción (propiedades ADME) de los fármacos. Actualmente, los estudios farmacocinéticos abarcan mucho más y se pueden considerar como el estudio de la evolución temporal de las concentraciones y cantidades de fármaco y sus metabolitos en el organismo, así como el estudio de la evolución de la respuesta farmacológica y la construcción de modelos adecuados para interpretar los datos obtenidos. Estos estudios se conocen como ladme: liberación del medicamento en el organismo a partir de la forma farmacéutica; absorción, acceso del fármaco inalterado a la circulación sistémica; distribución a distintos lugares del organismo; metabolismo, eliminación del fármaco del organismo por biotransformación de la molécula original a uno o varios metabolitos; excreción del fármaco o los metabolitos del organismo por cualquier vía (renal, biliar, salivar, etc.).

Los estudios farmacodinámicos se realizan para conocer los efectos farmacológicos del fármaco en el sitio de acción dentro del organismo. Por ejemplo, en el caso de los antibióticos, marcarían la relación entre la susceptibilidad del microorganismo y su efectividad para tratar la infección. Se investiga, por tanto, el mecanismo de acción del fármaco y los efectos bioquímicos y fisiológicos que el fármaco produce en el organismo.

De modo general podemos decir que con los estudios farmacocinéticos podemos relacionar la dosis/concentración y la farmacodinámica nos permite establecer relaciones concentración/efecto.

Estudios toxicológicos

Las agencias regulatorias requieren de un gran número y robustas evidencias de la toxicidad del fármaco antes de comenzar las pruebas en humanos. El objetivo de los estudios toxicológicos es la caracterización del impacto fisiológico como consecuencia de la administración del posible fármaco. Estos ensayos primero se hacen *in vitro* y posteriormente en modelos animales.

La toxicología de un fármaco abarca desde la toxicidad intrínseca del compuesto, la toxicidad aguda o la crónica hasta estudios de teratogénesis, genotoxicidad o carcinogénesis (Gámez y Más, 2007).

La toxicidad aguda es la exposición a una sola dosis mínima y dosis letal DL50. El objetivo es obtener datos sobre los efectos producidos en el animal después de una única exposición del fármaco a estudiar.

Por su parte, la toxicidad subaguda es la exposición de dosis repetidas durante un determinado periodo de tiempo. El objetivo es obtener los efectos adversos que ocurren como resultado de una dosis diaria repetida de una sustancia química, o por la exposición a una sustancia química durante parte del ciclo de vida de un organismo (generalmente, no excede el 10%). Con animales experimentales, el periodo de exposición puede variar de

unos pocos días a seis meses.

En el caso de la toxicidad crónica se estudia la capacidad de un fármaco de causar efectos tóxicos acumulativos o efectos carcinogénicos, mutagénicos o teratogénicos en el ser humano.

Por otro lado, se encuentra la teratogenicidad, que es la capacidad del medicamento para causar daños y malformaciones en el feto durante cualquiera de sus etapas de desarrollo. La naturaleza del efecto teratogénico de los medicamentos está determinada por la dosis administrada, la cantidad de este que atraviesa la placenta y por la etapa de desarrollo del feto.

Por último, en la genotoxicidad las sustancias pueden unirse directamente al ADN o actuar indirectamente mediante la afectación de las enzimas involucradas en la replicación del ADN causando, en consecuencia, mutaciones que pueden o no desembocar en un cáncer.

Legislación en modelos animales de experimentación

El animal de experimentación constituye la unidad experimental en los estudios toxicológicos *in vivo*, y su empleo está regido por regulaciones con vistas a un adecuado uso, según los requerimientos del estudio y tomando en cuenta principios éticos.

En las últimas décadas ha habido un movimiento muy fuerte de las asociaciones animalistas y activistas contra la experimentación en animales, que se han posicionado contrarios a estos ensayos, presentando a los investigadores como gente malvada y sin escrúpulos que de forma consciente y premeditada hacen daño a los animales y que no se preocupan en absoluto por el bienestar de los mismos. Pero actualmente esto no es así en investigación científica.

La investigación biomédica con animales está regida, en España, por el Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en

experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia:

1. El objeto de este decreto es establecer las normas aplicables para la protección de los animales utilizados, criados o suministrados con fines de experimentación y otros fines científicos, incluyendo la educación y docencia. Para ello, regula lo siguiente:

- El reemplazo y reducción de la utilización de animales en procedimientos y el refinamiento de la cría, el alojamiento, los cuidados y la utilización de animales en tales procedimientos.
- El origen, la cría, el marcado, los cuidados, el alojamiento y la eutanasia de los animales.
- Las actividades de los criadores, suministradores o usuarios.
- La evaluación y autorización de proyectos en cuyos procedimientos se utilicen animales.

2. Este Real Decreto tiene como finalidad asegurar dicha protección, y en particular que:

- El número de animales utilizados en los procedimientos se reduzca al mínimo, aplicando en lo posible métodos alternativos;
- no se les cause innecesariamente dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero;
- se evite toda duplicación inútil de procedimientos;
- y que a los animales utilizados, criados o suministrados se les concedan los cuidados adecuados.

Esta preocupación por el bienestar de los animales parte de la publicación de Russell y Burch (1959), quienes formularon las “tres R” de

la investigación con animales: “reemplazamiento” del uso de animales por otras técnicas de estudio, “reducción del número” de animales empleados por medio de técnicas estadísticas y “refinamiento” de los procedimientos experimentales para causar menos sufrimiento.

CAPÍTULO 5

Soy un medicamento. Estudios clínicos en humanos

La investigación básica realizada en los laboratorios de universidades y organismos públicos o privados es clave para el avance del conocimiento científico y puede, o no, estar encaminada a objetivos comerciales específicos. Una vez que en el laboratorio se identifica una molécula prometedora comienza el verdadero reto: ponerla en el mercado.

El conjunto de actividades técnicas que se usa en la traducción de los hallazgos de la fase de descubrimiento es lo que se conoce como "desarrollo clínico". La farmacología clínica sería la disciplina que estudia la farmacodinámica y la farmacocinética de los fármacos en humanos, así como sus efectos terapéuticos y adversos y los riesgos que acompañan su uso, y constituye el puente entre las ciencias básicas y la terapéutica clínica. Los estudios clínicos se centran en descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos, identificar cualquier reacción adversa a los mismos y estudiar su absorción, distribución, metabolismo y excreción para determinar su seguridad y eficacia.

Los ensayos clínicos, por definición, serían, dentro de estos estudios, aquellos donde se asigna de antemano al sujeto de ensayo una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del lugar donde estos se realicen. La decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en

el estudio clínico. Además, se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo, que van más allá de la práctica clínica habitual.

Podemos remontarnos aproximadamente hasta el siglo XVIII para buscar el origen de los ensayos clínicos cuando James Lind —cirujano de la Marina inglesa— probó diferentes remedios frente al escorbuto en 12 pacientes a los que separó en parejas administrando a cada una de ellas una terapia distinta (vinagre, nuez moscada, agua de mar, etc.) (Martínez-Nieto, 2010). Se curaron aquellos que recibieron cítricos (naranjas y limones) y también se percató de que los que padecían ese mal eran los que llevaban una dieta escasa o nula de frutas y verduras. Aunque en aquel momento no se conocía todavía el origen de la enfermedad ni se entendía exactamente cuál era la cura, lo más interesante del experimento de Lind se sitúa en la planificación de un procedimiento experimental para probar las diversas curas que estaban de moda en la época y conseguir demostrar cuál era la más eficaz.

Llegados al siglo XIX, Pierre Charles Alexandre Louis propuso un método numérico para cuantificar los resultados de la experimentación remarcando que solo si medían mediante números los resultados de los experimentos se podría llegar a conclusiones aceptables y rigurosas para apreciar el valor de los síntomas, conocer la duración de las enfermedades, definir su grado de gravedad, conocer su frecuencia, etc. Su método se popularizó y lo utilizaron investigadores como Joseph Lister, que pudo demostrar gracias a él la importancia de la utilización de antisépticos en la cirugía. Otra idea de Louis, ya esbozada por Lind, fue, además, que solo se podían comparar entre sí pacientes o grupos de pacientes que fueran similares en todo menos en el tipo de intervención a la que se les sometía. Sin embargo, quedaría para Bradford-Hill, más de cien años después, el

encontrar un método que realmente hiciera comparables los grupos de estudio. Fue él quien dirigió el primer ensayo, realizado en el British Medical Council, utilizando un tratamiento apropiadamente aleatorizado y grupos de control, iniciando la era moderna de los ensayos clínicos con grandes muestras de pacientes y ensayos cuidadosamente planificados con antituberculosos, antihistamínicos, cortisona y aspirina en el tratamiento de la artritis, y anticoagulantes en la enfermedad cerebrovascular. En este contexto de la experimentación clínica, los placebos se utilizaron por primera vez en 1863 y la idea de la aleatorización se incorporó en 1923.

A la hora de "patrocinar" un ensayo clínico, los promotores pueden ser una empresa comercial (industria) o un investigador clínico/médico (no industrial). Dentro del primer grupo se incluyen las industrias farmacéuticas y biotecnológicas, y en el segundo, universidades, institutos de investigación biomédica, instituciones gubernamentales y redes de ensayos clínicos. Sea o no comercial el organismo patrocinador, deben aplicarse los mismos estándares científicos, éticos y de calidad, y también debe ser idéntico el proceso de revisión del comité ético.

Los protocolos de ensayos patrocinados por la industria comúnmente han estado sujetos a revisiones por parte de terceros debido a que las autoridades regulatorias de fármacos monitorean constantemente el plan de desarrollo clínico de productos. Los ensayos iniciados por investigadores, por el contrario, pueden no ser revisados por un tercero independiente antes de que se los presente al Comité. Este puede solicitar detalles de la revisión hecha por terceros y del equipo de desarrollo del protocolo. Más allá de quién pueda ser el patrocinador, los protocolos de los ensayos clínicos deben detallar los mismos aspectos: los fundamentos científicos del producto, los fundamentos del diseño del ensayo y el tamaño de la muestra, el enmascaramiento del tratamiento, el equilibrio de riesgos y beneficios, la

compensación para los participantes, el consentimiento informado, el seguro o la indemnidad, cualquier conflicto de intereses que pudiera influenciar la recopilación de datos o resultados, y las medidas esenciales de garantía de calidad.

Como resulta obvio, la investigación clínica es fundamental a la hora de que los medicamentos sean autorizados por las agencias de medicamentos y sus titulares puedan comercializarlos con las garantías legislativas exigidas. Pero cabe destacar que, además de favorecer el hallazgo de nuevas sustancias terapéuticamente efectivas, la investigación clínica también permite buscar nuevas formas de uso o estrategias más eficientes de aplicación para medicamentos que ya están comercializados. En este último caso, los protocolos de aprobación se acortan sustancialmente. Además, no debe dejarse de lado —es más, es muy necesario— el fomento de la investigación de medicamentos huérfanos[1] y también de aquellos enfocados al tratamiento de grupos de población que han estado tradicionalmente poco representados en estos estudios, como pueden ser los niños, las mujeres y los ancianos.

Por definición, "medicamentos de uso humano" son todas aquellas sustancias o combinaciones de las mismas que presenten propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que puedan usarse en seres humanos o administrarse a los mismos para restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico. Específicamente, a la hora de seleccionar el tipo de fármacos a desarrollar se toman consideraciones de varios tipos: su potencial comercial, la demanda pública o de los pacientes, la búsqueda de medicamentos para patologías que carecen de tratamiento o donde estos son de baja eficacia, o patologías que aunque tienen tratamiento son

susceptibles de mejora. Tampoco hay que perder de vista, como ya se ha mencionado, la necesidad de desarrollar fármacos para patologías y poblaciones huérfanas. Asimismo, tienen consideración de "nuevos fármacos" aquellos que no se han usado en humanos para el tratamiento de enfermedades, combinaciones de fármacos ya aprobados, fármacos aprobados pero que requieren evaluación en otro tipo de enfermedad o nuevas formas de dosificación para un fármaco aprobado previamente.

Cuando hablamos de la investigación de nuevos fármacos en humanos o se discute la pertinencia de realizar ensayos clínicos con seres humanos hay que tener en cuenta que existen una serie de reacciones adversas que se presentan en las primeras fases de la investigación clínica que desafortunadamente no se reconocen fácilmente en los estudios preclínicos en animales. Ejemplos como la somnolencia, el tinnitus o confusión mental, entre otros muchos, no son síntomas claramente detectables en animales. De hecho, se estima que alrededor de la mitad de los efectos indeseables de los fármacos se identifican solo en los ensayos clínicos en humanos (Guerrero y Lorenzana-Jiménez, 2009). Además, diferencias *per se* entre las especies afectan cualitativa y cuantitativamente en la farmacodinámica y/o en la farmacocinética de los fármacos, por lo que aunque por ley los estudios en animales deben realizarse, no son del todo extrapolables a los seres humanos. No se puede certificar que un nuevo fármaco estará exento de producir reacciones adversas cuando sea administrado en humanos, pero la exigencia de los estudios preclínicos y la evaluación cuidadosa del expediente permitirán identificar posibles riesgos de toxicidad para prevenirlos.

Podemos describir este proceso de desarrollo clínico a modo de embudo: durante el descubrimiento de fármacos se pueden caracterizar entre 5.000 y 10.000 moléculas prometedoras en un proceso que durará varios años; este

número se verá reducido a unas 250 en las fases preclínicas, que tienen una duración aproximada de un año. Las diferentes fases clínicas en humanos (I-III, 6-7 años) irán reduciendo estos valores hasta menos de 10 y el proceso final de aprobación nos dejará, con suerte, un compuesto que puede ya denominarse medicamento y que puede comercializarse.

Así, el desarrollo de un medicamento desde que se concibe la idea original hasta su lanzamiento como producto final es complejo, puede durar entre 10 y 15 años y, como es de esperar, requiere de una elevadísima inversión económica. Estimaciones calculadas para los costes del proceso de investigación y desarrollo de 106 medicamentos seleccionados aleatoriamente a través de una encuesta realizada a 10 firmas farmacéuticas arrojaron un valor de 1.395 millones de dólares para la aprobación de un nuevo compuesto. Añadiendo además los costes de postaprobación, el importe se incrementaba hasta los 2.870 millones de dólares (Dimasi, Grabowski y Hansen, 2016). Estos cálculos se realizaron incluyendo los costes del sector privado, pero también la financiación gubernamental y partidas sin ánimo de lucro para investigación básica y clínica que pueden resultar en compuestos y dianas a explorar por los desarrolladores de fármacos. Además, y considerando que el proceso de producción de medicamentos conlleva un alto riesgo financiero ya que muchos de los proyectos fallan a la hora de proporcionar un producto vendible, también se buscó en el artículo mencionado la relación entre el coste de los proyectos sin éxito y aquellos que han pasado la aprobación de las autoridades reguladoras. De acuerdo a la publicación, la probabilidad global de éxito clínico —posibilidad de que un fármaco que entra a ensayos clínicos sea aprobado— se estimó en 11,8%. La distribución de fallos en el periodo clínico fue del 45,9% en la fase I, 43,5% para la fase II y 10,6% en la fase de revisión regulatoria.

Otros artículos han rebajado el coste medio de lanzamiento al mercado de un medicamento a 648 millones de dólares y unos siete años de tiempo, como el artículo recientemente publicado (Prasad y Mailankody, 2017), que analiza datos públicos de diez empresas farmacéuticas que comercializaron fármacos oncológicos. Pero resulta evidente, en cualquier caso, la enorme inversión económica que estos procesos suponen.

Los ensayos clínicos los realizan diferentes entidades implicadas directamente en alguna o todas las etapas del proceso: laboratorios farmacéuticos, autoridades sanitarias y comités de ética de la investigación con medicamentos (CEIm), centros de realización de los ensayos, así como investigadores y pacientes. Cada país tiene su propia autoridad regulatoria de fármacos con sus propias normas para la aprobación de protocolos de ensayos clínicos y también para la realización de los mismos cuando se prueban y aprueban nuevos medicamentos y otros productos. Entre las responsabilidades de la autoridad regulatoria están el revisar y aprobar los protocolos de los ensayos clínicos y asegurar que estos cumplan con las normas nacionales de un país, así como con las regulaciones internacionales.

De esta manera, en lo que a la autorización y regulación de los ensayos clínicos se refiere, hay que tener en cuenta que el entorno farmacéutico es un área hiperregulada y sometida a una exigencia de alta calidad, lo que conlleva multitud de procedimientos internos, inspecciones y auditorías —internas y externas— continuas.

Regulaciones que rigen los ensayos clínicos en España

En el caso de nuestro país, los ensayos clínicos están regidos por el Reglamento Europeo nº 536/2014, el Real Decreto 1090/2015 (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad), de 4 de diciembre, y las Normas de Buena Práctica Clínica.

Con el Real Decreto que se encuentra en vigor, tal y como se indica en la propia resolución, se adapta la legislación española para hacer viable la aplicación actual y futura del Reglamento del Parlamento Europeo y se desarrollan en detalle aquellos aspectos que el Reglamento deja a la legislación nacional. Se establecen los procedimientos comunes para la autorización de ensayos clínicos en Europa, buscando la cooperación de todos los estados miembro en la evaluación mediante una posición única y común, dejando fuera aspectos de carácter intrínsecamente nacional que deben evaluarse por cada uno de los países de manera individual. Además, el nuevo reglamento español integra los necesarios comités éticos de investigación clínica y establece los requisitos que deben cumplir para ser acreditados como tales para la investigación con medicamentos, teniendo en cuenta las especificidades aplicables a estos y otros productos sanitarios.

Para proporcionar a los ciudadanos toda la información que puedan requerir sobre los ensayos clínicos autorizados, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios pone a su disposición la documentación pertinente en su página web. En cualquier caso, el promotor de un ensayo clínico está obligado a publicar los resultados tanto positivos como negativos de los ensayos clínicos autorizados, preferentemente en revistas científicas antes de ser divulgados al público no sanitario, con independencia de las obligaciones de publicación del informe de los resultados en el Registro español de estudios clínicos (REec). Además, cuando se hagan públicos estudios y trabajos de investigación sobre medicamentos, dirigidos a la comunidad científica, se harán constar los fondos obtenidos por el autor, por o para su realización, y la fuente de financiación. La información proporcionada por el REec debe ser fiable y comprensiva a los ciudadanos sin especiales conocimientos científicos, por lo que podrá estar limitada en cuanto a extensión y deberá estar redactada

en un lenguaje sencillo y accesible.

Además, es obligación del investigador registrar y documentar los acontecimientos adversos o los resultados de laboratorio anómalos que el protocolo considere cruciales para la evaluación de seguridad y transmitirlos al promotor del ensayo con arreglo a los requisitos de comunicación y dentro de los plazos especificados en el protocolo, conforme a lo indicado en el artículo 41 del Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014. Se informará de los acontecimientos adversos graves sin demoras indebidas y en un plazo de 24 horas a partir del momento en que se tenga conocimiento de dichos acontecimientos, salvo que, para determinados acontecimientos adversos graves, el protocolo disponga que no se requiera una comunicación inmediata.

El investigador, cuando proceda, enviará al promotor un informe de seguimiento para permitirle evaluar si el acontecimiento adverso grave tiene repercusiones en la relación beneficio-riesgo del ensayo clínico. En las comunicaciones iniciales y en las de seguimiento se identificará a los sujetos del ensayo únicamente mediante el código de identificación del sujeto en el ensayo, específico para cada uno de ellos. Cuando se haya comunicado el fallecimiento de un sujeto participante en un ensayo clínico, el investigador proporcionará al promotor y al CEIm toda la información complementaria que se le solicite. Si el investigador tiene conocimiento de un acontecimiento adverso grave que guarde una supuesta relación causal con el medicamento en investigación, que se haya producido tras la finalización del ensayo clínico en un sujeto tratado por él, comunicará igualmente al promotor sin demora indebida dicho acontecimiento adverso grave.

Las Normas de la Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/ 135/95)

constituyen la Guía Tripartita de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). Esta guía es una norma internacional de calidad ética y científica aplicable al diseño, realización, registro y comunicación de los ensayos clínicos en los que participen seres humanos. El cumplimiento de esta norma proporciona una garantía pública de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, así como también garantiza la credibilidad de los datos del ensayo clínico. El objetivo de la armonización es eliminar las demoras innecesarias en el desarrollo y la disponibilidad mundial de nuevos medicamentos, además de mantener al mismo tiempo las garantías de calidad, inocuidad y eficacia, y las obligaciones regulatorias para proteger la salud pública, proporcionando una norma única para la Unión Europea, Japón y Estados Unidos, facilitando de este modo la aceptación mutua de datos clínicos por parte de las autoridades reguladoras de estas jurisdicciones. En su realización se han tenido en cuenta también las directrices procedentes de Australia, Canadá, países nórdicos y la Organización Mundial de la Salud. Cuando se generen datos de ensayos clínicos que se pretendan presentar a las autoridades reguladoras deberá seguirse esta normativa.

Aspectos éticos de la investigación clínica

Paralelamente a la dimensión metodológica y reguladora de los procesos de desarrollo y ensayos clínicos de nuevos medicamentos, se avanzó en la dimensión ética de la investigación. A lo largo de la historia de la medicina han sido demasiados los ejemplos de mala praxis en los que, aprovechando la falta de legislación y amparándose en un avance del conocimiento y el propio contexto de desarrollo de la experimentación, se vulneraron los derechos más básicos.

El primer consentimiento informado por escrito del que se tiene

constancia data de 1900, durante la epidemia de fiebre amarilla en Cuba, y lo realizó Walter Reed, un coronel del Ejército americano y miembro de la comisión The Army Yellow Fever, creada con la intención de terminar con la controversia científica relacionada con la propagación y causa de esta enfermedad. Reed desarrolló una serie de experimentos con los que pudo demostrar que era el mosquito *Aedes* o las transfusiones de sangre contaminada las que transmitían la fiebre amarilla. Además, resulta llamativa en estos experimentos la inclusión de un documento escrito que detallaba los riesgos de participar en este estudio y aclaraba que no existía un tratamiento efectivo frente a la enfermedad. Este documento, que se encontraba disponible tanto en español como en inglés, verificaba que el firmante consentía en participar en los experimentos conducidos por el secretario de Guerra de Estados Unidos y aceptaba los riesgos que esto podía conllevar; es lo más cercano a lo que hoy en día se conoce como "consentimiento informado"[2].

Al margen de este ejemplo aislado, la historia de la primera mitad del siglo XX está plagada de experimentos que hoy consideraríamos inhumanos.

Son famosos los experimentos dolorosos, a menudo mortales y, desde luego, desprovistos de todo sentido ético, realizados durante la Segunda Guerra Mundial por algunos médicos alemanes con miles de prisioneros de los campos de concentración a los que nunca solicitaron su consentimiento. Se dividieron en tres categorías.

En primer lugar, experimentos dirigidos a la facilitación de la supervivencia del personal militar del Eje. En Dachau, los médicos de la Fuerza Aérea alemana y de la Institución Experimental Alemana para la Aviación realizaron experimentos sobre el efecto de las altitudes elevadas sobre seres humanos, utilizando cámaras de baja presión, para determinar la

altitud máxima desde la cual la tripulación de un avión dañado podría lanzarse en paracaídas con seguridad. Otros realizaron experimentos sobre congelación en los que utilizaba a los prisioneros para encontrar un tratamiento efectivo contra la hipotermia. También se los usaba para probar varios métodos de potabilización de agua de mar.

En segundo lugar estaban los experimentos dirigidos al desarrollo y estudio de productos farmacéuticos y de métodos de tratamiento para las lesiones y enfermedades a las que el personal militar alemán y el personal de ocupación estaban expuestos en los campos. En los campos de concentración alemanes de Sachsenhausen, Dachau, Natzweiler, Buchenwald y Neuengamme se probaron compuestos de inmunización y sueros para la prevención y tratamiento de enfermedades contagiosas; entre ellas la malaria, el tifus, la tuberculosis, la fiebre tifoidea, la fiebre amarilla y la hepatitis infecciosa. En el campo de Ravensbrück se realizaron experimentos con injertos óseos e investigaciones para probar la eficacia de drogas del tipo de las sulfonamidas, en las que se infligían heridas en sujetos experimentales que se infectaban con estreptococos, gangrena gaseosa y tétanos. La circulación de la sangre era interrumpida atando los vasos sanguíneos circundantes a la herida para crear una condición similar a la observada en los campos de batalla y se agravaba la infección mediante la introducción en la herida de restos de madera o de tierra. Posteriormente, la infección era tratada con sulfonamida y otros fármacos con el objeto de determinar su eficacia. En Natzweiler y Sachsenhausen se sometió a los prisioneros al fosgeno y al gas mostaza para poder probar los posibles antídotos.

Por último, en tercer lugar, encontramos los experimentos médicos que pretendían progresar en los principios raciales e ideológicos de la visión nazi. Los más conocidos son los realizados por Josef Mengele en

Auschwitz. Este médico, conocido como *todesengel* (ángel de la muerte), llevó a cabo experimentos médicos con gemelos. También dirigió experimentos serológicos con romaníes (gitanos), al igual que hizo Werner Fischer en Sachsenhausen, para determinar cómo las diversas "razas" soportaban las diferentes enfermedades contagiosas. Además, se realizaron en este contexto experimentos para desarrollar un procedimiento eficiente y barato para la esterilización total de judíos, romaníes y otros grupos considerados racial o genéticamente indeseables, principalmente en Auschwitz y Ravensbrück.

Pero los experimentos nazis no son los únicos en esta línea. El microbiólogo japonés Shiro Ishii, comandante del Escuadrón 731, fue también culpable de efectuar experimentos con humanos y de crímenes de guerra durante la Segunda Guerra Sino-Japonesa y la Segunda Guerra Mundial.

En 1928, Ishii efectuó un viaje de dos años a Occidente, donde hizo extensas investigaciones sobre los efectos de la guerra biológica y la guerra química desarrollados desde la Primera Guerra Mundial. Tras su regreso a Japón se desató una epidemia de meningitis en Shikoku durante la que Ishii diseñó un filtro de agua especial que ayudó a frenar la expansión de la enfermedad, haciendo que su capacidad como bacteriólogo comenzara a ser reconocida en el país, sobre todo en el Ejército, donde supo aprovechar los réditos de su actuación para que fueran escuchadas sus teorías sobre armamento biológico.

En 1932 empezó sus experimentos preliminares sobre guerra biológica como un proyecto secreto para el Ejército Imperial japonés. En 1936 se formó el Escuadrón 731, que desarrolló una investigación secreta encubierta bajo la apariencia de una estación de tratamiento de agua potable. Allí realizaron disecciones de personas vivas como parte de

experimentos de laboratorio, algunas asesinadas simplemente para documentar su muerte. A partir de la segunda mitad de 1940, las tropas agresoras japonesas empezaron con el uso a gran escala de armas bacteriológicas y desencadenaron todo tipo de enfermedades infecciosas como cólera, tifus, pestilencia, ántrax, difteria o el uso de la bacteria de la disentería. No dejaron nada sin probar: hongos, fiebre amarilla, tularemia, hepatitis, gangrena gaseosa, tétanos, fiebre escarlata, ántrax, muermo, encefalitis de las garrapatas, fiebre hemorrágica, neumonía, meningitis cerebroespinal, enfermedades venéreas, peste bubónica, tuberculosis y otras enfermedades endémicas de China y Manchuria. También congelaban a los prisioneros y los sometían a técnicas de deshidratación severas, mientras documentaban la agonía, o los exponían a bombas para aprender a curar las heridas provocadas por las mismas. Bombardearon poblados y ciudades chinas con pulgas infectadas y dieron a los niños golosinas con ántrax. Después entraban para comprobar los daños en la población y se llevaban enfermos todavía vivos para abrirlos y perfeccionar el arma. Contaminaron fuentes de agua, estudiaron la resistencia a los rayos X y realizaron pruebas con cianuro, arsénico, heroína y veneno de serpiente y de pez erizo.

Arrestados por las autoridades estadounidenses de ocupación al final de la Segunda Guerra Mundial, Ishii y otros líderes del Escuadrón 731 iban a ser interrogados por las autoridades soviéticas. Sin embargo, lograron negociar obteniendo en 1946 inmunidad sobre sus crímenes de guerra a cambio de todos los datos sobre guerra biológica basados en experimentos sobre seres humanos. De esta forma, Ishii nunca fue procesado por crimen de guerra alguno. El 6 de mayo de 1947, Douglas MacArthur escribió a Washington D.C. que “tal vez pueden obtenerse algunos testimonios de Ishii informando a los japoneses involucrados de que la información será retenida en canales de inteligencia y no será empleada como evidencia de

Crímenes de Guerra". El jefe de Fort Detrick, el doctor Edwin Hill, escribió un informe que indicaba que la información que podía obtenerse de estos científicos era "absolutamente inestimable", puntualizando "que jamás podría haberse obtenido en Estados Unidos debido a los escrúpulos respecto a experimentar con humanos" y destacando que "fue obtenida a muy bajo costo".

No sucedió lo mismo en el caso de los nazis, que sí fueron juzgados en los famosísimos Juicios de Núremberg, desarrollados en esa ciudad alemana entre el 20 de noviembre de 1945 y el 1 de octubre de 1946, en contra de 24 de los principales dirigentes supervivientes del gobierno nazi capturados y de varias de sus principales organizaciones (Spitz, 2005). Dentro de los Juicios de Núremberg se celebró el conocido como "juicio a los doctores", el caso médico *USA vs. Karl Brandt*, donde se procesó entre 1946 y 1947 a 33 doctores y administradores acusados de organizar y participar en crímenes de guerra y crímenes contra la humanidad en forma de experimentos y procesos médicos sobre prisioneros y civiles. El principal acusado era Karl Brandt, médico oficial del Gobierno alemán durante la Segunda Guerra Mundial; otros procesados eran doctores y administradores de las fuerzas armadas y las SS. Fueron acusados de cuatro cargos: conspiración para cometer crímenes de guerra y crímenes contra la humanidad; crímenes de guerra (por ejemplo, crímenes contra personas protegidas por las leyes de guerra o prisioneros de guerra); crímenes contra la humanidad (que incluyen personas no protegidas por las leyes de guerra); y pertenencia a una organización criminal (las SS).

Resultado de las deliberaciones de los Juicios de Núremberg fue el Código de Ética Médica de Núremberg, publicado el 20 de agosto de 1947, que recoge una serie de principios que rigen la experimentación con seres humanos respondiendo a los argumentos que surgieron durante estos juicios

y que estableció, entre otros diez puntos, la necesidad de que se informara al paciente y se le pidiera consentimiento, así como la ausencia de coerción, la experimentación científica fundamentada y justificada, además del beneficio para la sociedad de la misma, sin olvidar la ausencia de sufrimiento físico y mental innecesario, la protección del sujeto frente al daño, incapacitación o muerte y la garantía de su libertad para interrumpir su participación en el experimento.

La Declaración de Helsinki es el primer conjunto de normas éticas para la investigación en seres humanos formuladas en 1964 por la Asociación Médica Mundial[3]. Incluye importantes códigos de práctica ética, pero proporciona poco asesoramiento en cuanto a la gobernabilidad, el funcionamiento y las responsabilidades de los comités de ética humana. No se trata de un instrumento legalmente vinculante en el derecho internacional; sin embargo, su autoridad surge del grado en el que se la codifica o en el que influye en las normas y leyes nacionales o regionales. La Declaración debe considerarse como un importante documento de guía para la investigación en seres humanos, pero no puede invalidar las leyes y normas locales. Se han realizado diversas actualizaciones y la última versión fue aceptada en la 59ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial en Seúl en 2008.

La primera Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial se hizo de 1964, pero entonces, y a pesar de la importancia que se daba al consentimiento informado, este estaba en muchas ocasiones ausente o viciado. Henry K. Beecher, una figura eminente de la anestesiología en la década de los sesenta, recoge numerosos casos de experimentos poco éticos (Beecher, 1966; Harkness, Lederer y Wikler, 2001). Demostraba que el tratamiento deficiente de los sujetos humanos no se reducía a las prácticas bárbaras de los doctores nazis y urgía a una reconsideración de las prácticas

de investigación que estableció las bases de los códigos éticos y comités de revisión actuales.

En 2010 se publicó en la prensa el hallazgo de Susan Reverby (historiadora del Wellesley College de Massachusetts) acerca de los experimentos médicos sobre sífilis que fueron realizados entre 1946 y 1948 en Guatemala por profesionales de la salud de Estados Unidos con asistencia del Gobierno, de las administraciones y de médicos guatemaltecos (Cuerda-Galindo *et al.*, 2014; Walter, 2012). Se demostró que durante más de dos años se habían llevado a cabo experimentos en Guatemala con más de mil personas (soldados, prisioneros, pacientes con alteraciones psiquiátricas y prostitutas) sin su consentimiento, inoculando de forma deliberada a 1.308 adultos sífilis, chancroide y gonorrea, y usando a las prostitutas infectadas como método de contagio a los prisioneros y soldados.

No es el único ejemplo de investigación de la sífilis de manera poco ética. En la década de los setenta, el salto a la prensa del caso Tuskegee, un estudio realizado por el Servicio de Salud de Estados Unidos y que duró décadas, provocó cambios fundamentales en el campo de la ética en la investigación biomédica. Entre 1932 y 1972 se desarrolló un estudio clínico que pretendía caracterizar la evolución natural de la sífilis en ausencia de tratamiento. Se seleccionó a un grupo de población rural, de raza negra y bajo poder adquisitivo (y cultural), y aunque en 1945 se introdujo la penicilina como tratamiento eficiente para la resolución de la enfermedad, los centenares de pacientes infectados en este estudio permanecieron sin tratar. Transcurridos los 40 años que duró el experimento, solo 74 sujetos seguían con vida. De los 399 participantes infectados, 28 habían muerto de sífilis y otros 100 de complicaciones médicas relacionadas. Además, 40 mujeres de los sujetos resultaron infectadas y 19 niños nacieron con sífilis

congénita. Todo ello ante la impasibilidad terapéutica de los médicos que realizaban el seguimiento del experimento.

El senador Edward Kennedy celebró audiencias sobre estos experimentos médicos en humanos estableciendo, en 1974, la Ley Nacional de Investigación. Esta contribuyó a la creación de una comisión nacional para proteger a los sujetos que participaban en investigaciones médicas y, posteriormente, se elaboró el documento "Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research", también conocido como Informe Belmont, publicado en 1979. El Informe Belmont especificaba tres principios: el respeto a las personas, la beneficencia y la justicia. Respeto y beneficencia recapitulaban en cierta manera lo ya recogido en el Código de Núremberg, pero la disposición de justicia era nueva y era una respuesta al estudio de la sífilis, destacando que la injusticia surgió de prejuicios sociales, raciales, sexuales y culturales que se habían institucionalizado en la sociedad americana (Sharrer, 2017).

Sin embargo, ni el Código de Núremberg ni el Informe Belmont recogían específicamente el derecho a la privacidad de los pacientes y hubo que esperar hasta 1996 para que se aprobase en la Corte Suprema de Estados Unidos la primera ley de privacidad médica, la HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act).

Como resultado de estos y otros muchos casos de mala praxis en el terreno de la experimentación se han establecido los principios básicos para la realización de ensayos clínicos con seres humanos, fundamentados en la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto a la aplicación de la biología y la medicina. En beneficio de la protección de los sujetos de ensayo, el Real Decreto vigente en España estipula que los ensayos clínicos solo se aprobarán cuando se cumplan una serie de requisitos[4]:

- El ensayo clínico es ética y metodológicamente correcto y está diseñado para que se obtengan datos fiables y sólidos.
- Los beneficios para el sujeto del ensayo o para la salud pública esperados justifican los riesgos y los inconvenientes previsibles, y se supervisa de forma constante el cumplimiento de esta condición. No obstante, los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los sujetos prevalecen sobre cualquier otro interés.
- Se obtiene y documenta el consentimiento informado de cada uno de los sujetos del ensayo, libremente expresado, antes de su inclusión en el ensayo en los términos previstos.
- Se respetan los derechos del sujeto a su integridad física y mental, y a su intimidad, y se protegen los datos de carácter personal que le conciernen[5].
- El ensayo clínico ha sido diseñado para reducir al mínimo posible el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible para los sujetos del ensayo, y tanto el nivel de riesgo como el grado de incomodidad están específicamente definidos en el protocolo y bajo supervisión constante.
- La atención sanitaria que se dispensa y las decisiones médicas que se adoptan sobre las personas son responsabilidad de un médico, de un odontólogo debidamente cualificado o de otro profesional sanitario, siempre en orden a sus competencias para ofrecer los cuidados necesarios.
- Se han facilitado al sujeto de ensayo o, si este no es capaz de dar su consentimiento informado, a su representante legalmente designado los datos de contacto de una entidad que puede proporcionarle información adicional en caso de necesidad. En el caso de personas con discapacidad, esta información comple-

mentaria se ofrecerá según las reglas marcadas por el principio de diseño para todos, de manera que les resulte accesible y comprensible.

- No se ha ejercido en los sujetos del ensayo influencia indebida alguna, inclusive de carácter económico, para que participen en el ensayo.
- En este sentido, las personas que participen en ensayos con un posible beneficio potencial directo para el sujeto de investigación o sus representantes legales podrán recibir del promotor el reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de la participación de la persona en el ensayo. En situaciones especiales, el CEIm podrá informar favorablemente la compensación a los sujetos del ensayo por las molestias derivadas de su participación en el mismo, siempre y cuando se asegure que dicha compensación no influye en la decisión del sujeto de participar en el estudio. La contraprestación que se hubiera pactado por la participación voluntaria en el ensayo clínico se percibirá en todo caso, si bien se reducirá proporcionalmente, según la participación del sujeto en la experimentación, en el supuesto de que decida revocar su consentimiento y abandonar el ensayo.
- Los ensayos clínicos deberán realizarse de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, aprobada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial y teniendo en cuenta el Convenio de Oviedo para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina, así como a cualesquiera

otras normas que pudieran resultar de aplicación.

- En el caso de que en el ensayo clínico se prevea la recogida de muestras biológicas se establecerán las previsiones oportunas para que, una vez finalizado el ensayo, su utilización en investigación se adecúe a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, especialmente en lo que se refiere a los apartados correspondientes del consentimiento informado y posibles documentos de transferencia de material biológico.

Antes de su entrada en el protocolo de investigaciones clínicas, los sujetos que van a participar en el estudio deben firmar un consentimiento informado, donde estos o sus representantes autoricen su participación. Este documento debe incluir una clara explicación de los propósitos de estudio, los procedimientos a seguir, incluyendo los experimentales, la descripción de los riesgos y beneficios anticipados y la revelación de procedimientos alternativos apropiados que pudieran ser una ventaja para el sujeto durante el estudio. Por ley se debe ofrecer al participante una clara respuesta a todas sus preguntas, sobre todo las relativas a los procedimientos empleados. Además, debe ser informado de la libertad para consentir los estudios, o abandonar su participación en cualquier momento del proceso.

La obtención y el contenido del consentimiento informado seguirá lo estipulado en el artículo 29 del Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, así como en los artículos 8 y 9 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre:

- Cuando quien haya de otorgar el consentimiento sea una persona discapacitada, la información se le ofrecerá en formatos adecuados, de manera que le resulte accesible y comprensible, y se arbitrarán las medidas de apoyo pertinentes para favorecer que pueda prestar por sí su consentimiento.
- En el caso de menores o personas con la capacidad modificada y para dar su consentimiento, habiendo dado el consentimiento su representante legalmente designado, cuando estos alcancen o recuperen la capacidad de consentir, deberá recabarse su consentimiento para continuar participando en el ensayo clínico.
- Se comunicará a la persona que participa en el ensayo, particularmente en el caso de personas con especial vulnerabilidad, las vías de acceso a la práctica clínica habitual para su patología.
- La persona participante en un ensayo clínico, por sí misma o con la asistencia de su representante legalmente designado, o de la persona vinculada a ella por razones familiares o de hecho, podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para la persona participante responsabilidad ni perjuicio alguno. La retirada del consentimiento no afectará a las actividades realizadas con base en su consentimiento antes de haberlo retirado, garantizando a su vez que ni los datos ni las muestras obtenidas según dicho consentimiento podrán emplearse en análisis ni estudios posteriores a la fecha de retirada a menos que se obtenga su consentimiento para hacer uso de ellos posteriormente o, si la finalidad es legítima, se pueda obtener la información de fuentes accesibles al público.
- En el caso de ensayos clínicos con menores, será necesario que se

haya obtenido el consentimiento informado previo de los padres que no estuvieran privados de la patria potestad o del representante legal del menor, a quien deberá oírse si, siendo menor de 12 años, tuviera suficiente juicio. El documento de consentimiento informado de los padres será válido siempre que vaya firmado por uno de ellos con el consentimiento expreso o tácito del otro, que debe quedar suficientemente documentado, según lo dispuesto en el artículo 156 del Código Civil. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga 12 o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo.

- En el caso de ensayos clínicos en situaciones de urgencia, cuando el ensayo clínico tenga un interés específico para la población en la que se realiza la investigación, y lo justifiquen razones de necesidad en la administración del medicamento en investigación, podrá someterse a una persona a un ensayo clínico sin obtener el consentimiento informado previo cuando se cumplan todas las condiciones enumeradas en el artículo 35, apartados 1 y 2, del Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014. En este caso, siempre que las circunstancias lo permitan, se consultará previamente a las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho. Esta eventualidad y la forma de proceder deben hallarse previstas en la documentación del ensayo aprobada por el CEIm, y la persona, o su representante legalmente designado, será informada en cuanto sea posible y deberá otorgar su consentimiento para continuar en el ensayo, si procediera, o ratificarlo en todo caso. Si el sujeto de ensayo o, en su caso, sus representantes legalmente designados, no

otorgan su consentimiento, serán informados de su derecho a objetar al uso de los datos obtenidos del ensayo clínico.

Tanto la explicación del consentimiento informado como la hoja de información escrita del mismo y demás información escrita que se proporcione a los sujetos deberá incluir de manera obligatoria la siguiente información:

- Que el ensayo representa una investigación y el propósito del mismo.
- Los tratamientos incluidos en el ensayo y la probabilidad de asignación aleatoria para cada tratamiento.
- Los procedimientos a seguir en el ensayo, incluyendo todos los procedimientos invasivos.
- Las responsabilidades del sujeto.
- Aquellos aspectos del ensayo que son experimentales.
- Los riesgos o inconveniencias razonablemente previsibles para el sujeto y, en su caso, para el embrión, feto o lactante.
- Los beneficios razonablemente esperados. Se deberá informar claramente al sujeto en aquellos casos en que no se pretende ningún beneficio clínico específico para él.
- Los procedimientos o tratamientos alternativos disponibles para el sujeto y sus posibles beneficios y riesgos más importantes.
- La indemnización y/o tratamiento disponible para el sujeto en caso de cualquier perjuicio relacionado con el ensayo.
- El prorrateo previsto de pago, si lo hay, al sujeto por su participación en el ensayo.
- Los gastos previsibles, si los hay, al sujeto por su participación en el ensayo.

- Que la participación del sujeto en el ensayo es voluntaria y que el sujeto puede negarse a participar o retirarse del ensayo en cualquier momento, sin ninguna penalización ni pérdida de los beneficios a los que hubiese tenido derecho de otro modo.
- Que los monitores, auditores, CEIC y las autoridades competentes tendrán acceso directo a la historia clínica original del sujeto para la verificación de los procedimientos y/o datos del ensayo clínico, sin violar la confidencialidad del sujeto, dentro de lo permitido por la normativa pertinente y que, al firmar el consentimiento informado, el sujeto o su representante legal están autorizando el acceso a estos datos.
- Que los registros que identifican al sujeto serán confidenciales y, según lo permitido por las leyes y/o regulaciones pertinentes, no estarán a disposición pública. Si se publican los resultados del ensayo, la identidad del sujeto será confidencial.
- Que se informará al sujeto o al representante legal del sujeto en todo momento si se dispone de nueva información que pueda modificar su decisión de continuar en el ensayo.
- Las personas de contacto para obtener información adicional del ensayo y de los derechos de los sujetos participantes, y con quien contactar en caso de lesiones relacionadas con el mismo.
- Las circunstancias y/o razones previsibles bajo las cuales puede finalizar la participación del sujeto en el ensayo.
- La duración esperada de la participación del sujeto en el ensayo.
- El número aproximado de sujetos implicados en el ensayo.

Cabe destacar que en algunas regiones como la Unión Europea y Australia hay un requisito básico e imprescindible para la realización de un ensayo clínico, que es que debe proporcionarse tanto un seguro como una

indemnización para cubrir la responsabilidad del investigador y el patrocinador. El objetivo de un acuerdo indemnizatorio es brindar una protección legal para los participantes en caso de que surja una circunstancia adversa imprevista durante el transcurso de un ensayo clínico y permite compensar a una persona por una determinada pérdida o daño. Para cubrir los costos que pueda incurrir por el otorgamiento de indemnizaciones, el indemnizador puede obtener un seguro para ensayos clínicos. Es importante que los participantes de los ensayos clínicos estén asegurados para recibir tratamiento por eventos adversos relacionados con la participación en el ensayo clínico. Muchas veces las pólizas de los planes de salud definen los ensayos clínicos como experimentales o de investigación. En esos casos, el seguro médico normal puede no cubrir los costos de lo que en realidad es atención de rutina, es decir, los costos de las visitas al médico, la permanencia en el hospital y pruebas o tratamientos que incluso estarían cubiertos si el participante no estuviera participando en un ensayo clínico.

Así, el seguro para ensayos clínicos debe cubrir las siguientes responsabilidades:

- Negligencia profesional en el transcurso de la realización de ensayos clínicos.
- Responsabilidad por el producto, en caso de que un producto en investigación ocasione lesiones.
- Responsabilidad sin admisión de culpa, para proporcionar una compensación para los participantes en investigaciones, más allá de quién sea responsable por el hecho, en caso de que sufran una lesión importante y duradera (incluso enfermedades) que, en la consideración de las probabilidades, pueda ser atribuida a su participación en el ensayo clínico.

Comités de ética

La Declaración de Helsinki incluye un párrafo acerca del papel de los comités de ética en la investigación en seres humanos: “El protocolo de investigación debe presentarse a un comité de ética en la investigación para que dicho comité lo considere, comente, asesore y apruebe antes de que comience el ensayo. El comité debe ser independiente del investigador, el patrocinador y cualquier otra influencia indebida. Debe tener en cuenta las leyes y normas del país o los países en los que se realizará la investigación al igual que las normas y estándares internacionales pertinentes, pero no se debe permitir que estos reduzcan o eliminen ninguna de las protecciones para los participantes en la investigación establecidas en la presente Declaración”.

Cabe destacar que los comités de ética para la investigación en seres humanos no son equivalentes a los de cualquier hospital, que evalúan las inquietudes éticas o morales que puedan surgir durante la atención normal a los pacientes actuando como defensor de los mismos, sino que se centran en la evaluación de los protocolos de investigación clínica.

Dentro de las responsabilidades del Comité de Ética se encuentran:

- Resguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de todos los participantes del ensayo; se debe prestar especial atención a los ensayos que puedan incluir participantes vulnerables, como niños, y participantes que tal vez tengan la capacidad de tomar una decisión, pero no puedan utilizar esa capacidad porque no se pudo obtener consentimiento previo en una situación de emergencia.
- Revisar el protocolo y los documentos asociados para proporcionar opiniones dentro de un tiempo razonable, documentando sus puntos de vista por escrito puntualmente.

- Considerar las calificaciones del investigador para el ensayo propuesto, como estén documentadas en un currículum vitae actual y/o en cualquier otra documentación pertinente que el CE solicite.
- Realizar una evaluación continua de cada ensayo en curso en intervalos apropiados según el nivel de riesgo para los participantes humanos, pero al menos una vez por año.
- Revisar ciertos tipos de eventos adversos y cualquier daño que ocurra como resultado del ensayo.

Diseño de los ensayos clínicos

El diseño racional de los ensayos clínicos tiene como principal objetivo el reducir el riesgo de cometer errores a la hora de describir la realidad e interpretar los resultados a partir de una muestra tomada al azar. Para ello debe definirse el nivel de riesgo que podemos tolerar y justificarlo de una manera racional. En este punto resulta clave el uso de la bioestadística en el diseño de los ensayos clínicos. Un resultado descrito como falso negativo en un ensayo haría que en la práctica se cancelara un determinado programa de desarrollo, con los consecuentes costes no solo económicos para el patrocinador del ensayo sino en perjuicio de la sociedad, que perdería la oportunidad de encontrar un tratamiento que podría ser útil para una determinada enfermedad. Es fundamental por tanto encontrar una forma adecuada y representativa de medir las probabilidades para tomar ciertos riesgos en comparación con el monto económico que se debe invertir para disminuir los riesgos, de manera que nos permita ponderar la situación a la hora de autorizar o rechazar un protocolo de un ensayo clínico.

La equiponderación clínica se relaciona con el estado de incertidumbre respecto de si una de las alternativas de intervención de, por ejemplo, dos ramas de tratamiento en estudio llevará a un resultado más favorable que la

otra. Bajo el principio de equiponderación, solo se debe inscribir a un participante en un ensayo controlado aleatorizado si hay una incertidumbre considerable acerca de qué intervención probablemente beneficiará más al participante que otra u otras (Karlberg y Speers, 2010).

Los ensayos clínicos se pueden clasificar dentro de diferentes tipos. Los ensayos de comparación más habituales son los de superioridad, en los que la eficacia se establece demostrando la superioridad del medicamento frente a un compuesto placebo o frente a un tratamiento controlado activo. Otros ensayos controlados activos se diseñan para mostrar que la eficacia de un producto de investigación no es peor que la del tratamiento activo con el que se compara, y se denominan ensayos de no inferioridad. Por otra parte, los ensayos de equivalencia tienen el objetivo de mostrar que las diferencias entre las respuestas a dos o más tratamientos no son clínicamente importantes. De acuerdo a la distribución de los sujetos del ensayo, estos se pueden clasificar en:

- Diseño con grupos paralelos: se asignan aleatoriamente los participantes del ensayo a uno de los dos grupos de tratamiento y la aleatorización hará que cada participante tenga la misma probabilidad de ser asignado a cualquiera de las dos secciones del tratamiento.
- Diseño de ensayo cruzado: los participantes en el ensayo reciben ambos tratamientos en secuencia. Constituye una situación especial en la que no hay un grupo separado de comparación y cada participante actúa como su propio control. Algunos participantes recibirán la terapia de referencia o el placebo primero, seguido por la nueva terapia. Otros recibirán la nueva terapia primero, seguida de la terapia de referencia o el placebo.
- Ensayo clínico abierto: no es el más común, y se caracteriza

porque tanto el investigador como los participantes saben qué tratamiento se está administrando, con los participantes del ensayo por lo general aún asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento.

- Diseño de ensayos clínicos adaptativos: son aquellos que permiten a los patrocinadores responder a los datos recopilados a lo largo del ensayo. Ejemplos de este tipo de diseño serían dejar de lado un grupo de tratamiento, modificar el tamaño de la muestra, equilibrar las asignaciones de tratamiento utilizando aleatorización adaptativa o simplemente detener un ensayo anticipadamente por un éxito o un fracaso. En un ensayo adaptativo, el patrocinador puede tener tanto la opción de responder a los datos intermedios sobre la seguridad y la eficacia de diversas maneras, como la de acotar el enfoque del ensayo o aumentar el número de participantes.
- Diseños adaptativos según la respuesta: son aquellos en que los participantes se asignan al azar a los grupos de tratamiento según la respuesta de los participantes anteriores al tratamiento. Se pueden incorporar datos en tiempo real sobre la seguridad y la eficacia a la estrategia de aleatorización para influir sobre las decisiones de adaptación subsiguientes respecto de la aleatorización a nivel de cada participante.

Controles de los ensayos clínicos

La Norma de Buenas Prácticas Clínicas de la ICH establece que “la elección del grupo de control siempre es una decisión de suma importancia en el diseño de un ensayo clínico. Dicha decisión afecta las deducciones que se pueden obtener del estudio, la aceptabilidad del ensayo desde el

punto de vista ético, el nivel al que se puede minimizar el sesgo en la realización y el análisis del ensayo, los tipo de participantes que pueden seleccionarse y el ritmo de selección, el tipo de criterios de valoración que pueden estudiarse, la credibilidad pública y científica de los resultados, la aceptabilidad de los resultados para las autoridades regulatorias, y muchas otras características del ensayo, su realización y su interpretación".

De esta manera, el grupo de control se elige de la misma población que el grupo de prueba y se lo trata de una manera definida como parte del mismo ensayo que analiza el tratamiento en estudio. Al comienzo del ensayo, los grupos de prueba y de control deben ser similares respecto de las variables que pudieran influenciar el desenlace, excepto por el tratamiento del ensayo. Así se consigue minimizar los riesgos de que el estudio pueda sesgarse.

Los controles establecidos durante los ensayos clínicos pueden ser de varios tipos: 1) placebo, 2) ningún tratamiento, 3) dosis o régimen diferente del tratamiento en estudio en el ensayo, o 4) tratamiento de referencia.

En un ensayo controlado por placebo, los participantes se asignan al azar al tratamiento en estudio o a un tratamiento aparentemente igual que no contiene el fármaco en estudio. Dichos ensayos son casi siempre a doble ciego.

Por su parte, en un ensayo controlado con ningún tratamiento, los participantes se asignan al azar al tratamiento en estudio o a ningún tratamiento. Aquí, los participantes e investigadores no están cegados en cuanto a la asignación del tratamiento. Este diseño es necesario y adecuado solo cuando es difícil o imposible utilizar enmascaramiento.

En el ensayo aleatorizado, de dosis fija y de respuesta a la dosis, los participantes se asignan al azar a uno de varios grupos de dosis fija. Los ensayos de respuesta a la dosis generalmente son a doble ciego.

Por último, en un ensayo controlado activo, los participantes se asignan al azar al tratamiento en estudio o a un tratamiento de control activo. Dichos ensayos suelen ser a doble ciego, pero eso no siempre es posible, ya que el enmascaramiento de los dos tratamientos puede ser imposible. Los ensayos de control activo pueden tener dos objetivos respecto de mostrar la eficacia: mostrar la eficacia del tratamiento en estudio probando que es tan bueno como el tratamiento de referencia o mostrar la superioridad del tratamiento en estudio frente al tratamiento eficaz conocido.

Tratamiento con placebo

Placebo sería toda sustancia que, careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto favorable en el enfermo si este la recibe convencido de que esta sustancia posee realmente tal acción.

En general, este sería un nombre genérico para referirse a los efectos beneficiosos que se derivan del contexto clínico —incluyendo el proceso del tratamiento y la relación paciente-médico (ya que se ha demostrado que la comunicación entre ellos, sea verbal o no, produce efecto placebo incluso en ausencia de tratamiento específico)— por contraposición a los beneficios terapéuticos producidos por uso de medicamentos específicos o por los efectos fisiológicos de intervenciones médicas. Sin embargo, cabe destacar que diferentes estudios han demostrado que hay afecciones para las que es útil el uso de los placebos (depresión, dolor, trastornos del sueño, migrañas y dolores de cabeza tensionales, osteoartritis en las rodillas, molestias lumbares o asma).

La Declaración de Helsinki establece que “los beneficios, los riesgos, la carga y la eficacia de una nueva intervención deben probarse en comparación con los de la mejor intervención comprobada hasta el momento, excepto en las siguientes circunstancias: el uso de placebo, o la falta de tratamiento, que es aceptable en estudios en los que no existe

ninguna intervención comprobada hasta el momento, o donde por razones metodológicas sólidas desde el punto de vista científico y convincentes, el uso de placebo sea necesario para determinar la eficacia o seguridad de una intervención, y los participantes que reciban el placebo o no reciban ningún tratamiento no estén sujetos a ningún riesgo de daño serio o irreversible. Se debe tener sumo cuidado para evitar el abuso de esta opción".

En cualquier caso, la aceptación del uso de controles con placebo resulta controvertida. Al final, la decisión dependerá de los investigadores, los participantes y el comité ético. El control con placebo o sin tratamiento no significa que el participante no reciba absolutamente ningún tratamiento. Normalmente se proporciona la mejor atención de apoyo disponible, más el mismo seguimiento clínico que al grupo de tratamiento activo. Los ensayos controlados con placebo también pueden realizarse como ensayos complementarios en los que todos los participantes reciben una terapia de referencia.

Los ensayos controlados por placebo permiten medir el efecto total logrado por el tratamiento en estudio, mientras que los ensayos controlados activos, o los ensayos de comparación de la dosis, miden su efecto relativo. También hacen posible distinguir entre los efectos adversos ocasionados por el fármaco y por la enfermedad subyacente. Los ensayos controlados por placebo pueden detectar los efectos para el tratamiento con una muestra de menor tamaño. Sin embargo, también se puede sostener que representan un ambiente artificial, por lo que producen resultados diferentes a los efectos reales. Además, se debe señalar que proporcionan poca información útil acerca de la eficacia comparativa del tratamiento de referencia. Y deben compararse con grupos control sin tratamiento (lo que no es muy típico cuando lo que se programa son ensayos aleatorios).

Se ha sugerido que el efecto placebo funciona predominantemente

produciendo alivio de los síntomas de la enfermedad —como pueden ser el dolor, la ansiedad o la fatiga— más que modificando específicamente la patofisiología de la misma. Es decir, contribuye exclusivamente a mejorar la enfermedad, entendido esto como diferente de curar o controlar. Así, se podría considerar un fenómeno clínico que representa lo que podría denominarse "componente interpersonal de la sanación", que se distingue de la curación natural espontánea y la "tecnológica", que es fisiológicamente activa y mediada por fármacos u otros procedimientos (Miller, Colloca y Kaptchuk, 2009).

No se ha demostrado todavía que el efecto placebo tenga ningún impacto en la mortalidad asociada a diferentes enfermedades, sino que más bien parece indicarse que los pacientes con tratamientos placebo adquieren unas pautas de comportamiento más saludables que por sí mismas influencian la supervivencia.

Criterios de valoración de un ensayo clínico

Los criterios de valoración son indicadores que se miden en un participante o en una muestra tomada del participante para evaluar la seguridad y eficacia u otros objetivos de un ensayo clínico. El criterio de valoración de un ensayo puede ser de diversos tipos y los indicadores más frecuentes son la eficacia, la seguridad y la calidad de vida.

En primer lugar, la eficacia mide cuán eficaz es el producto en estudio para eliminar o reducir los síntomas o desenlaces a largo plazo de la afección para la que se lo prueba. Puede medirse de diversas maneras como, por ejemplo, a través de la tensión arterial, el tamaño de un tumor, la fiebre, una prueba de función hepática o el índice de masa corporal.

Por otra parte, la seguridad del tratamiento requiere documentar todas las reacciones o eventos adversos negativos que experimente cualquier participante durante la realización del ensayo. Los efectos adversos van

desde los leves, como reacciones locales a corto plazo y dolores de cabeza, a los más graves, como accidentes cerebrovasculares o incluso la muerte.

Por último, la calidad de vida en los ensayos clínicos es también un parámetro bien establecido dentro de estos estudios. Incluye el bienestar físico, mental y social, y no solo la ausencia de enfermedad. Existen mediciones amplias de este término, que no son muy específicas para una enfermedad o afección —bienestar general—, y hay otros cuestionarios específicos para una enfermedad que son más sensibles a las influencias de las enfermedades y el tratamiento. Todos los cuestionarios, además, deben ser también validados adecuadamente antes de ser utilizados como criterios de valoración válidos en un ensayo clínico.

A los participantes en ensayos clínicos se les evalúa al menos en tres momentos diferentes:

1. Selección: se examina a los participantes antes de que el ensayo comience para establecer su estado de salud general en relación con ciertos criterios de inclusión/exclusión en el ensayo que se establecen, por ejemplo, a partir de los resultados de muestras de análisis de laboratorio.
2. Visita inicial: una vez que un participante ha superado el criterio de inclusión/exclusión, se debe registrar el valor inicial del criterio de valoración. Esta visita inicial se realiza cuando empieza el ensayo, justo antes del comienzo del tratamiento.
3. Fin del ensayo: la medición del criterio de valoración del ensayo se repite al final del mismo. Con frecuencia, el equipo de investigación compara los valores iniciales del criterio de valoración con los tomados al final del ensayo para averiguar cómo ha funcionado el tratamiento.

La información sobre los eventos adversos —efectos secundarios— y la entrega u observancia del artículo en estudio generalmente se acumula continuamente durante todo el ensayo, por ejemplo mediante análisis de laboratorio o libros de registro en el hogar. Esa información acumulada normalmente se usa en el análisis estadístico final de la seguridad del tratamiento.

Criterio de valoración primario

Seleccionar la variable primaria es una de las tareas más importantes en el diseño de ensayos clínicos, ya que es la puerta hacia la aceptación de los resultados. Hay que generar evidencia de que la variable primaria constituye una medición válida y confiable que refleja beneficios relevantes para el tratamiento. Debe tenerse en cuenta al calcular el tamaño de la muestra y estar bien definido en el protocolo de ensayo, junto con los fundamentos de por qué se lo eligió, cuándo se lo medirá durante el transcurso del ensayo y cómo se llevará a cabo el análisis estadístico. Por otra parte, no sería aceptable redefinir el criterio de valoración primario una vez que el ensayo se haya completado, dado que infringe el diseño del ensayo y podría no ser ético, especialmente cuando el criterio de valoración original real era estadísticamente poco significativo entre los grupos de tratamiento.

Criterio de valoración secundario

Se denominan así las mediciones que pueden avalar el objetivo primario o mediciones de los efectos relacionados con otros objetivos secundarios. También se los debe predefinir en el protocolo, explicando su importancia y rol en la interpretación de los resultados del ensayo.

Criterio de valoración clínico

Mide un beneficio clínico sustancial para los participantes, por ejemplo, la

supervivencia o la reducción del efecto de una enfermedad.

Criterio de valoración indirecto

Es una medición de laboratorio o un signo físico que se utiliza como sustituto de un criterio de valoración clínicamente significativo que mide directamente cómo se siente, funciona o sobrevive un participante. Se espera que haya una relación entre la respuesta de las medidas indirectas y la respuesta de los criterios de valoración clínicos.

Aleatorización, enmascaramiento y tamaño de la muestra

Un aspecto clave de cara al diseño de ensayos clínicos son los controles, la aleatorización y el enmascaramiento. Es fundamental proporcionar el mejor y más confiable cálculo del posible efecto de seguridad de los productos bajo estudio. Para ello debe diseñarse el ensayo de manera que se reduzca al máximo la probabilidad de resultados falsos, lo que a su vez dependerá de múltiples factores como son los objetivos del ensayo, el área terapéutica en el que se circunscribe, la comparación de tratamientos y la fase de pruebas clínicas. Además, a la hora de intentar evitar los sesgos en los resultados de un ensayo clínico, las técnicas más importantes son la aleatorización y el enmascaramiento.

Aleatorización

La lista de aleatorización se prepara durante la etapa de planificación del ensayo y se entrega a la persona responsable de preparar el producto en estudio. Reduce el sesgo de selección que se derivaría de la inscripción preferencial de participantes específicos en un grupo de tratamiento sobre el otro. Por ejemplo, sería más probable que se asignen los participantes más sanos al nuevo tratamiento. Es posible que solo se inscriba al participante con menos probabilidad de respuesta cuando se sabe que el próximo tratamiento que se asignará será el de control. La aleatorización permite

asignar a los participantes a varios grupos o ramas del ensayo por azar. Eso hace que los grupos sean en general comparables y minimiza el sesgo.

Enmascaramiento

El término "enmascaramiento" se refiere a no informar a los participantes, investigadores o evaluadores de un ensayo acerca de la intervención asignada. El enmascaramiento debe mantenerse durante todo el transcurso del ensayo de manera que los tratamientos que se administran no puedan distinguirse. Existen diferentes niveles:

- El término simple ciego generalmente significa que una de las tres categorías de personas participantes en el ensayo no está al tanto de la asignación de la intervención durante todo el ensayo.
- En un ensayo de doble ciego, tanto los participantes como los investigadores y evaluadores por lo general permanecen sin estar al tanto de la asignación de la intervención durante todo el ensayo. Sin embargo, en la investigación médica, el investigador muchas veces también realiza evaluaciones, por lo que, en ese caso, el término hace referencia de manera precisa a dos categorías.
- Triple ciego generalmente significa un ensayo doble ciego que además mantiene un análisis ciego de los datos.

El enmascaramiento busca limitar la incidencia de sesgos en la realización e interpretación de un ensayo clínico, ya que el conocimiento del tratamiento puede influir en diferentes niveles como la selección de participantes, la asignación de estos a un grupo de tratamiento, la atención de los mismos y sus actitudes frente al tratamiento, la evaluación de los criterios de valoración, la gestión de las deserciones, la exclusión de datos del análisis y el análisis estadístico.

Tres de los sesgos más característicos de un ensayo clínico —el del investigador, el del evaluador y el de desempeño— se reducen con el enmascaramiento.

En primer lugar, el sesgo del investigador se produce cuando un investigador favorece, ya sea consciente o inconscientemente, a uno de los grupos sobre los otros. Por ejemplo, si el investigador sabe qué grupo recibió la intervención, es posible que siga a ese grupo más de cerca y así trate a ese grupo de forma distinta que al grupo de control, de una manera que pudiera afectar seriamente el criterio de valoración del ensayo.

En el caso del sesgo del evaluador, podría darse el caso que la persona que toma las mediciones de la variable del criterio de valoración tamice intencional o inintencionalmente la medición a favor de una intervención sobre otra. Los estudios que tienen criterios de valoración subjetivos o de calidad de vida son los más susceptibles a esta forma de sesgo.

En tercer lugar, el sesgo de desempeño ocurre cuando un participante sabe que está expuesto a una cierta terapia, ya sea activa o pasiva. Por ejemplo, los síntomas de enfermedad informados por el participante mismo pueden verse como más altos en el grupo de placebo porque el participante sabe que el tratamiento no es activo. Los participantes de ese grupo también son más propensos a desistir del ensayo, generando así un sesgo de deserción entre los dos grupos

Tamaño de muestra

El cálculo del tamaño de la muestra es esencial en la etapa de planificación de un ensayo ya que constituye la base para el cálculo del costo de un ensayo y el número de centros necesarios para completar el ensayo dentro de un cierto periodo de tiempo. No es deseable que el número de participantes de un ensayo sea insuficiente como para llegar a una interpretación concluyente de los resultados, pero tampoco es deseable

gastar recursos innecesarios o poner a un número innecesariamente alto de participantes en riesgo de sufrir un daño.

El problema con los ensayos clínicos pequeños es que, aunque indicaran una diferencia real de importancia clínica en el efecto del tratamiento entre los grupos del ensayo, no siempre podía probarse que esa diferencia fuera estadísticamente significativa. En la actualidad solo se aceptan los resultados cuando el número de participantes en el ensayo es lo suficientemente grande para proporcionar una respuesta confiable a los interrogantes tratados.

Fases de los ensayos clínicos

Superados los ensayos y desarrollo preclínico, y una vez aceptado el protocolo diseñado para la investigación, el fármaco entraría en las sucesivas fases de desarrollo clínico.

Cada fase del ensayo está diseñada para descubrir una información determinada. Los participantes pueden ser elegibles para estudios en diferentes fases, según su condición general, el tipo y la etapa de su enfermedad, y qué terapia han recibido previamente, si es que han recibido alguna. Como ya se ha mencionado, se ve a los participantes con regularidad para determinar el efecto del tratamiento, y este siempre se detiene si los efectos secundarios se vuelven demasiado serios. Tras la finalización de las pruebas clínicas, la empresa informa de todos los hallazgos de los ensayos preclínicos y clínicos del artículo específico en estudio. Si los resultados demuestran claramente la seguridad y eficacia, la empresa presenta una solicitud de nuevo fármaco ante la autoridad regulatoria de fármacos, que incluye todos los resultados obtenidos.

Las fases de los ensayos clínicos son siete y se caracterizan por una serie de aspectos clave que se describirán brevemente.

IND (*investigational new drug*)

Cuando un compuesto supera las pruebas farmacológicas, toxicológicas y bioquímicas realizadas durante la investigación preclínica, debe elaborarse un dosier que se entrega a las agencias reguladoras, tanto a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como al Comité Ético de Investigación con Medicamentos. Este debe incluir todos, y en detalle, los resultados de los estudios preclínicos y está dirigido a conseguir la autorización gubernamental para realizar los ensayos clínicos con el nuevo fármaco. Concedida la aprobación, se procede a la firma del contrato y se entra en el Registro Español de estudios clínicos.

El informe proporciona toda la información acerca de la molécula de estudio para ser revisada antes de comenzar los ensayos en humanos. Debe contener la información acerca de su estructura química, modo de actuación y su toxicidad y efectos secundarios determinados a partir de los ensayos preclínicos en animales y el proceso de producción del compuesto. Además, debe detallar la planificación de los ensayos clínicos en humanos, indicando el número de participantes, la descripción del ensayo, el centro o centros implicados, los criterios de selección de los pacientes, las medidas de seguridad y eficacia, etc.

Fase 0, microdosificación

Ha surgido en los últimos años y aunque no se usa todavía con frecuencia puede convertirse en una herramienta importante para el estudio de parte de los elementos esenciales de la farmacología humana. No tiene ninguna intención terapéutica y su objetivo, más que identificar cualquier efecto tóxico, es la farmacología humana. Como los participantes en esta fase 0 reciben dosis por debajo de las terapéuticas, su riesgo de daño es mucho menor que en los ensayos convencionales de fase I, pero de todas maneras se hace necesario un cuidadoso monitoreo.

El fundamento científico de los ensayos de fase 0 es descubrir si el nuevo fármaco es capaz de modular su objetivo deseado en humanos, identificando su distribución en el cuerpo o describiendo el metabolismo de un fármaco. Ese conocimiento es muchas veces crítico en el desarrollo de fármacos y puede evitar ensayos más grandes de fase I y II en fármacos que hayan mostrado propiedades farmacológicas desfavorables.

Fase I, farmacología humana

Incluye los primeros estudios que se realizan en seres humanos y que pretenden demostrar la seguridad del compuesto y orientar hacia la pauta de administración más adecuada para estudios posteriores. Se valorará la presencia de efectos dañinos, la tolerabilidad y establecimiento de los límites de las dosis clínicas y la farmacocinética del compuesto, estudiando la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco en estudio, así como las posibles interacciones con otros fármacos o con alimentos. Se trata de estudios de farmacología humana que suelen realizarse en unidades de farmacología clínica utilizando alrededor de 20 a 100 sujetos por ensayo, seleccionados normalmente entre voluntarios sanos, aunque en determinadas ocasiones —cuando los fármacos tienen efectos tóxicos predecibles, como los antineoplásicos— pueden realizarse en voluntarios enfermos. En cuanto al diseño del experimento, es preciso destacar que se conoce el medicamento administrado (no son pruebas ciegas) y suelen ser unicéntricos.

Fase II, exploración terapéutica

Conlleva experimentos terapéuticos exploratorios enfocados a la determinación preliminar de eficacia de la indicación propuesta, la caracterización de la dosis y el régimen de tratamiento más adecuado para la fase III y establecer la relación dosis-respuesta. Son estudios terapéuticos exploratorios que se realizan con un número limitado de pacientes (de 100 a

300), con criterios de selección estrictos y constituyendo una muestra homogénea. El grado de severidad de la enfermedad debe estar bien definido y se diseñarán ensayos aleatorizados de búsqueda de dosis que se controlarán con placebos y compuestos enmascarados. Esta fase es, muy probablemente, la más crucial en el desarrollo y evaluación de un fármaco nuevo.

Fase III, confirmación terapéutica

Tiene objetivos terapéuticos confirmatorios y se evalúa la eficacia y seguridad del tratamiento experimental en las condiciones de uso habituales y con respecto a las alternativas terapéuticas disponibles para la indicación estudiada. De esta manera, se busca confirmar la eficacia de la indicación propuesta y la determinación final de la dosis y el régimen de tratamiento más adecuado, así como el perfil de seguridad del fármaco. Se realizan sobre un número elevado de pacientes (más de mil), seleccionados bajo criterios representativos de una población con diferentes grados de severidad de la enfermedad (muestra heterogénea), y suelen durar de tres a seis años, incluso más si el tratamiento trata de retardar la progresión de una enfermedad crónica. Son ensayos bien controlados para establecer la eficacia y se usan placebos o control activo. Dado el elevado número de sujetos, los ensayos se diseñan tratando de disminuir al máximo los errores ocasionados por el sesgo (son de doble ciego y cruzados).

Algunas reacciones adversas pueden observarse por primera vez en esta fase, por ejemplo, los efectos tóxicos derivados de procesos inmunológicos.

Fase IV, aprobación/regulatoria

Es la solicitud para la comercialización de un nuevo medicamento y se remite a las agencias reguladoras competentes. Contiene la información detallada recopilada a lo largo de todo el proceso de desarrollo y debe presentar evidencia de que el nuevo fármaco tendrá el efecto deseado. En la

Unión Europea existen varias modalidades para la aprobación o autorización de comercialización de un medicamento.

Si los resultados de la fase III justifican la aprobación del fármaco en estudio como eficaz y seguro para el uso propuesto se solicita la aplicación NDA (*new drug application*), que contiene una extensa y detallada compilación de datos preclínicos y clínicos que se han recopilado desde el descubrimiento del nuevo fármaco. Las agencias regulatorias requieren muestras del fármaco en estudio, etiquetado y envase para satisfacer las normas de manufactura y proveer de las guías de uso del nuevo medicamento.

Postautorización

Se realiza después de la comercialización del fármaco para estudiar la efectividad y seguridad en la utilización clínica diaria y otras cuestiones sobre el uso de fármacos en condiciones reales de práctica clínica y uso terapéutico (farmacovigilancia, farmacoeconomía, etc.). Permite completar de esta manera el conocimiento de la relación beneficio-riesgo en la población general (efectividad) y estudiarlo de manera más concreta en poblaciones especiales como los ancianos, niños, embarazadas y poblaciones de riesgo. También ayuda a la identificación de reacciones adversas de baja frecuencia.

El patrocinador debe informar a las agencias reguladoras cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo y, posteriormente, cada año, sobre los estudios clínicos realizados con el nuevo medicamento, la cantidad del mismo que se ha distribuido, efectos colaterales, daños, reacciones alérgicas o tóxicas y posibles fracasos del nuevo medicamento en el ejercicio de su acción farmacológica esperada. El análisis de la presentación informada sobre la identificación de efectos adversos puede limitar el uso del nuevo medicamento a un grupo de

pacientes particulares o hacer que se retire del mercado completamente.

Tras la aprobación inicial, el desarrollo del fármaco puede continuar con estudios de indicaciones nuevas o modificadas, nuevos regímenes de dosificación y nuevas rutas de administración o poblaciones adicionales de pacientes. Si se estudia una nueva dosis, formulación o combinación, es posible que se indiquen nuevos estudios de farmacología humana, para lo que sería necesario un nuevo plan de desarrollo clínico. Esos nuevos estudios terapéuticos de un fármaco aprobado son responsabilidad de la autoridad regulatoria de fármacos, igual que los ensayos de fase II o III previos a la comercialización.

Patentes

En el caso del sector farmacéutico, y desde el punto de vista de la innovación, la exclusividad de mercado es uno de los factores fundamentales para recuperar la inversión realizada en el proceso de desarrollo de medicamentos y maximizar los ingresos. El modo de obtener esta exclusividad de mercado es mediante la protección de patente.

En este sentido, es importante tener en cuenta que no se planifican las invenciones o resultados, sino el proceso y estrategia de patentar. Como no se sabe cuál de las invenciones va a incorporarse en el producto final, el valor de las patentes no es evidente desde el inicio del proceso. El control del tiempo es esencial ya que el proceso es largo y con diferentes fases, por lo que hay que maximizar el tiempo de protección.

El conocimiento es el activo más importante de una compañía basada en la investigación y, en el caso de las farmacéuticas, este se centra fundamentalmente en datos químicos, farmacológicos y clínicos de un principio activo. Los derechos de propiedad industrial serían, por tanto, el mejor instrumento para proteger y poner en valor ese conocimiento.

Las patentes en farmacia pueden ser de diferentes tipos, entre los que

destacan:

- Compuesto básico y serie inicial.
- Uso o método de tratamiento.
- Síntesis y procesos de manufactura.
- Intermedios claves.
- Análogos.
- Usos adicionales.
- Formulación.
- Receptores, mecanismo de acción, farmacóforos.
- Dosis y régimen de administración.
- Combinaciones.
- Pro-droga.
- Metabolitos.
- Ésteres y sales.
- Enantiómeros y polimorfos.
- Farmacogenómica.

Los principales requisitos para solicitar una patente en el caso de propiedad industrial son que la invención debe ser nueva, tener actividad inventiva y ser susceptible de aplicación industrial. Cabe destacar que cuanto más se avanza en el desarrollo del producto en un laboratorio, se genera más conocimiento en forma de publicaciones, por lo que se hace más difícil cumplir con los criterios de novedad y actividad inventiva y se pueden hacer reivindicaciones menos amplias, lo que a la larga perjudicaría la obtención de la patente e incluso hacer que terceros puedan interesarse en el producto y ganar en la consecución de la misma.

El monopolio es concedido por el Estado a la compañía farmacéutica correspondiente por una duración aproximada —dependiendo del país— de

20 años, siendo la única autorizada para la preparación y venta del medicamento y la obtención de beneficios derivada de este proceso. Hay que tener en cuenta que normalmente se aplica para la obtención de la patente antes de empezar los ensayos clínicos que confirmarán la seguridad y eficacia del medicamento, por lo que el periodo real para el que se recibe aprobación va de los 7 a los 12 años.

Hay varios tipos de patentes según el ámbito sobre el que van a aplicarse: de producto, de procedimiento, de utilización o de dispositivo.

Cuando la patente expira, el medicamento puede ser producido y vendido por otras compañías y a partir de este momento se habla de él como "genérico". De acuerdo a la legislación, los medicamentos genéricos deben ser idénticos al original en eficacia, seguridad, uso, ruta de administración, farmacocinética y farmacodinámica, y pueden comercializarse como tales si aplica alguna de las siguientes condiciones:

- La patente ha expirado.
- La compañía que fabricaría el medicamento genérico certifica que las patentes que retienen el medicamento son o no son aplicables, o no son válidas o no se infringirán.
- Nunca antes ha habido patentes sobre ese medicamento.
- En países donde el medicamento no tiene protección por patente.

Una vez que el medicamento genérico está en el mercado, el monopolio desaparece y bajan los costes, lo que asegura que el acceso a este tipo de medicación esté disponible para toda la población.

Un aspecto importante a tener en cuenta es el de la autoría y la propiedad de las patentes en el contexto de una compañía farmacéutica (Barash, 2016). Las solicitudes de patentes deben incluir el nombre del inventor para cualquier invención que se reclame en la aplicación. Además, cada persona

que sea inventor o parte del grupo de inventores debe hacer una declaración jurada en conexión con la solicitud de patente. Esta declaración debe incluir la afirmación de que el inventor se considera como inventor original de la invención reclamada en la solicitud de patente. Puede presentarse una declaración sustituta en lugar de la jurada en determinados casos particulares como que el inventor haya fallecido, no esté legalmente capacitado para hacer la declaración jurada, no haya podido ser localizado o haya rehusado hacer el juramento, pero esté bajo la obligación legal de asignar la invención. Además, cuando se trabaja en el entorno de una compañía, pueden surgir problemas si el inventor ya la ha dejado. Por este motivo, la mayoría de los contratos laborales incluyen apartados que detallan las obligaciones de los exempleados en relación con las posibles invenciones que hayan realizado en el tiempo en que trabajaban para la empresa. En la mayoría de las ocasiones se firman acuerdos por los que los científicos ceden sus derechos de invención a los empleadores.

CAPÍTULO 6

¿Cómo se fabrica un medicamento?

En los capítulos precedentes hemos resumido cuáles son las diferentes etapas en la vida de un medicamento, desde la identificación y validación de la diana o blanco terapéutico, continuando con el diseño racional de un compuesto con la idea de que pueda modular una determinada respuesta positiva destinada a la mejora de la salud de un individuo, hasta que efectivamente podemos llamarlo "medicamento" y acercarnos a comprarlo a una farmacia.

El proceso es largo y costoso y podemos compararlo a una carrera de obstáculos, donde de todos los corredores que salen del punto de partida solo uno gana la competición. De forma análoga, de todas las moléculas que se identifican en las primeras etapas, muy pocas, por no decir que solo una, se proclaman vencedoras y consiguen superar todas las barreras para llegar a la farmacia.

A día de hoy, el proceso de producción de un medicamento, normalmente sintético, está convenientemente regulado en todas sus etapas, pero esto no siempre ha sido así. Retrotrayéndonos en la historia, el hombre ha echado mano de una farmacopea que provenía de la naturaleza: animales, minerales y, sobre todo, plantas se utilizaron para paliar los efectos de las enfermedades. Por ensayo y error, se determinaban aquellos más útiles y las dosis de uso, cuestión vital ya que, de no administrarse en la cantidad adecuada, podían resultar tóxicos para el organismo y producir el efecto

contrario al buscado. Con el paso de los siglos y el desarrollo de la química, comenzaron a extraerse de los productos naturales los principios activos, aquellas moléculas que eran en realidad las responsables de la acción terapéutica. Se eliminaban así los posibles tóxicos que los acompañaban y se permitía controlar mejor la dosis.

Con los desarrollos tecnológicos de las últimas décadas no solo mejoran los procedimientos de síntesis química, sino también la capacidad de computación que permite, en este campo de la farmacología, diseñar de manera racional en un ordenador y aprovechando propiedades conocidas de las moléculas implicadas —la diana terapéutica y sus ligandos naturales— compuestos prometedores que puedan tomarse como punto de partida en esta carrera de obstáculos de la que estamos hablando. Esto permite reducir costes tanto de tiempo de trabajo en el laboratorio como de materiales, ya sean los necesarios para llevar a cabo una síntesis —disolventes y solutos— como los utilizados en ensayos preclínicos —células y otros materiales biológicos y animales—.

Llegados a este punto, hay un componente fundamental que no debemos olvidar y que hay que tener en cuenta en estos procesos que implican interacciones con seres vivos —sean animales o humanos— y su utilización en ensayos de fármacos durante todas las etapas del proceso: la ética.

Cuando buscamos compuestos destinados a prevenir o curar una enfermedad resulta imprescindible evaluar los efectos específicos de estas moléculas sobre el organismo para asegurarse de que no resultan tóxicos, y caracterizar factores como la dosis de administración o la forma de aplicación de ese fármaco, por ejemplo. Debe quedar patente que lo que funciona en un tubo de ensayo o en una célula aislada en el laboratorio no tiene que ser extrapolable al organismo humano, y esto implica hacer ensayos primero en animales (preclínicos) y después en humanos (clínicos).

Es por ello que resulta imprescindible una regulación firme de cada una de estas diferentes etapas que garantice el uso del menor número de animales de experimentación, así como un diseño adecuado de los grupos participantes en las diferentes fases de ensayos clínicos que tengan en cuenta la legislación de buenas prácticas y la ética en experimentación animal o humana.

En las últimas décadas, gracias al uso de animales de experimentación, el campo de la biomedicina ha experimentado un gran avance. A día de hoy, y mientras no se desarrollen otras metodologías igualmente eficientes —todavía lejos de que podamos disponer de ellas—, resultaría irresponsable y demagogo pensar en la absoluta prohibición y eliminación de la experimentación animal. Como se ha comentado a lo largo del libro, es necesario estar completamente seguros no solo de la eficacia del fármaco, sino de algo mucho más importante: su toxicidad y efectos secundarios en los seres humanos; cualquier medida de prevención que pueda tomarse antes de comenzar la administración en pacientes es poca.

Cabe destacar en cualquier caso que España tiene uno de los mejores estándares de bienestar para animales de experimentación del mundo. Además, se ha aprobado recientemente un acuerdo de transparencia sobre el uso de animales en experimentación científica como parte de una propuesta presentada desde la Confederación de Sociedades Científicas de España (COSCE) y con la colaboración de la Asociación Europea para la Investigación Animal (EARA).

Hay otros factores a tener en cuenta en el complejo mundo del diseño de fármacos, como por ejemplo las patentes que protejan estas invenciones intelectuales que posteriormente se convierten en medicamentos, así como los costes económicos de todo este proceso. Resultan necesarias unas inversiones millonarias, normalmente asumidas por las farmacéuticas y es

obvio que se buscará siempre un retorno monetario a las mismas. Esto convierte a la fabricación de medicamentos en un negocio que, dado que se enmarca en el área de la salud predominantemente, puede resultar muy controvertido si no se cuidan especialmente los componentes éticos y morales del mismo.

No hay que perder de vista, en consecuencia, que las farmacéuticas son empresas cuyo objetivo es generar dinero, como en cualquier otra empresa y, así, hay parcelas que podrían quedar más desatendidas. Este sería el caso por ejemplo de las enfermedades raras, para las que la relación coste/beneficio podría no resultar rentable al ser medicamentos que se destinarían *a priori* a un número bajo de pacientes. En este sentido, en nuestra opinión se requeriría un mayor esfuerzo de inversión en investigación por parte de los gobiernos de los diferentes países para permitir a sus centros y grupos de investigación desarrollar las primeras fases de los estudios preclínicos y colaborar de esta manera con las empresas farmacéuticas con el fin de equilibrar la balanza hacia el desarrollo de medicamentos en enfermedades menos estudiadas y más desatendidas por esta industria.

Hemos tratado con este libro de mostrar cómo es el proceso que nos permite disponer de un medicamento y qué factores implica con el objetivo de acercar al público a un mundo que en general le resulta desconocido pero que tiene un gran impacto en su calidad de vida. Esperamos contribuir a despertar su curiosidad por conocer un poco más de aquellos aspectos que les resulten más llamativos y profundizar así en este complicado proceso. También esperamos darles ciertos argumentos que les permitan juzgar, basados en el conocimiento, las noticias que en el día a día puedan llegarles relacionadas con este tema.

Glosario

Actividad biológica. Capacidad del medicamento para unirse al receptor y producir una acción farmacológica.

Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (United States Food and Drug Administration, FDA). Agencia del Gobierno federal de Estados Unidos encargada de la aprobación, registro y, en general, de la regulación de los alimentos, los medicamentos, dispositivos médicos, cosméticos, suplementosdietéticos y de las sustancias que se añaden a los alimentos para determinados propósitos.

Afinidad. Capacidad del fármaco para unirse al receptor y producir una respuesta farmacológica cuando es agonista o bloquearlo cuando es antagonista.

ARN de transferencia (ARN). Moléculas cortas de ARN de unos 80 nucleótidos, que sirven como adaptadores de la posición de los aminoácidos durante la síntesis proteica.

Buenas prácticas (*good practice*s). Término propuesto para describir una serie de recomendaciones y normas para la investigación, producción, control y, en general, la evaluación de la calidad de los medicamentos. Así, hay buenas prácticas de fabricación, de laboratorio, clínicas, de estudios preclínicos, de validación, de almacenamiento, de transporte, de fabricación o de diseño de dispositivos médicos, etc.

Diana terapéutica (también llamado "blanco molecular"). Es una macromolécula biológica (proteínas, enzimas, receptores…) que es reconocida por el fármaco. La unión fármaco-diana mediante interacciones moleculares produce un efecto biológico.

Caracterización fisicoquímica. Consiste en la determinación de las propiedades físicas y químicas del fármaco. Se busca describir cualidades organolépticas, punto de fusión o ebullición, comportamientos

termodinámicos aprovechables para el desarrollo de la formulación, comportamientos relativos al ambiente (higroscopicidad o delicuescencia), evaporación, sublimación, cristalinidad, polimorfismo, hidratos, solvatos y solubilidad.

Constante de disociación ácida (pKa). Es la fuerza que tienen las moléculas al disociarse (es el logaritmo negativo de la constante de disociación ácida de un ácido débil). Es una forma numérica para comparar o expresar la relativa acidez o basicidad de los compuestos en soluciones acuosas. En el contexto farmacéutico, los términos "disociación ácida", "ionización ácida" y "constante de acidez" son sinónimos.

Eficacia. Aptitud de un medicamento para producir los efectos propuestos.

Fármaco o principio activo. Es un compuesto puro, químicamente definido, extraído de fuentes naturales o preparado sintéticamente en el laboratorio, que es capaz de producir efectos o cambios sobre una determinada propiedad fisiológica. La palabra, como tal, proviene del latín *pharmăcum*, que a su vez la toma del griego φαρμακον (*phármakon*). Puede significar "remedio", "antídoto", "cura"" o, incluso, "droga" o "veneno".

Fenotipo. En biología el fenotipo son las características observables de un organismo o el conjunto de rasgos físicos, bioquímicos y fisiológicos de un individuo, que vienen determinados genética y ambientalmente.

Formulación o desarrollo farmacéutico. Preparación de las formas farmacéuticas que garanticen la estabilidad y disponibilidad del fármaco en el sitio de acción, utilizando o conociendo las propiedades fisicoquímicas del fármaco.

Fotosensibilidad. Respuesta de algunos fármacos a la luz. Si no se conservan protegidos de la luz pueden alterarse sus propiedades físico-químicas y farmacológicas.

In vitro. Es un término que viene del latín y significa "dentro del vidrio". Es un método biológico experimental que se realiza fuera del organismo, dentro de un tubo de ensayo, en un medio de cultivo o en cualquier otro sistema artificial.

In vivo. Expresión latina que significa "en el cuerpo vivo de un ser humano o un animal". Son experimentos que se efectúan directamente sobre el

organismo vivo.

Medicamento. Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), es "toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos, o que pueda usarse o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico" (Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE nº 267, de 7 de noviembre de 2007).

Principio activo. El Real Decreto 1345/2007 lo define como "toda materia, cualquiera que sea su origen —humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo— a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento".

Ratón *knockout* o ratón KO. Ratón modificado genéticamente para que el gen o genes que interesa estudiar estén inactivos. Con esta técnica se consigue un modelo animal con un gen específico sin actividad con el fin de estudiar la relevancia de la función de dicho gen en diferentes procesos biológicos y/o patológicos.

Termolábil. Compuesto que se descompone o se desnaturaliza por el calor, perdiendo, generalmente, su actividad.

Bibliografía

Backofen, R. y Gilvert, D. (2001): "Bioinformatics and Constraints", *Constraints*, 6, pp. 141-156.

Barash, E. H. (2016): "Inventorship and Ownership of patents in the workplace", *AAPS News Magazine*, 7, vol. 19, julio, pp. 32-33.

Beecher, H. K. (1966): "Ethics and clinical research", *The New England Journal of Medicine*, nº 274, pp. 1354-1360.

Cuerda-Galindo, E. *et al.* (2014): "La sífilis y la experimentación en humanos: perspectiva histórica y reflexiones éticas. De la Segunda Guerra Mundial a la actualidad, *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 105(9), pp. 847-853.

Debouck, C. y Metcalf, B. (2000): "The impact of genomics on drug discovery", *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 40, pp. 193-207.

Dimasi, J. A.; Grabowski, H. G. y Hansen, R. W. (2016): "Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs", *Journal of Health Economics*, 47, pp. 20-33.

Gámez, R. y Más, R. (2007): "Aspectos generales de los estudios toxicológicos preclínicos más empleados", *CENIC. Ciencias Biológicas*, 38.

Guerrero, G. A. M. y Lorenzana-Jiménez, M. (2009): "Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos", *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 6, vol. 52, noviembre-diciembre.

Harkness, J.; Lederer, S. E. y Wikler, D. (2001): "Laying ethical foundations for clinical research" *Bulletin of the World Health Organization*, 79(4).

KARLBERG J. P. E. y SPEERS M. A. (2010): *Revisión de ensayos clínicos: una guía para el comité de ética*, Hong Kong, Universidad de Hong Kong.

KAUR, R. *et al.* (2016): "What failed BIA 10-2474 Phase I clinical trial? Global speculations and recommendations for future Phase I trials", *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 7(3), pp. 120-126.

KRAMER, S. N. (2010): *La historia empieza en Sumer*, Madrid, Alianza Editorial.

LEGRAIN, L. (1940): "Nippur old drugstore", *University Museum Bulletin*, 8, pp. 25-27.

LEVEY, M. (1955): "Ancient Chemical Technology in a sumerian pharmacological tablet", *Journal of Educational Chemistry*, pp. 11-13.

LINDSAY, M. A. (2003): "Target Discovery", *Nature review*, 2, pp. 831-837.

MARON, D. F. (2017): "El mejor fármaco para cada uno", *Investigación y Ciencia*, julio, pp. 75-79.

MARTÍNEZ, A. (2009): *El Alzheimer*, Madrid, CSIC-Los Libros de la Catarata.

MARTÍNEZ, A. y GIL, C. (2015): *El Parkinson*, Madrid, CSIC-Los Libros de la Catarata.

MARTÍNEZ-NIETO, C. (2010): *Ensayos clínicos en España. Ética, normativa, metodología y aspectos prácticos*, Astellas Pharma S.A., Máster line & Prodigio S.L.

MILLER, F. G.; COLLOCA, L. y KAPTCHUK, T. J. (2009): "The placebo Effect: illness and interpersonal healing", *Perspectives in Biology and Medicine*, 52(4).

PRASAD, V. y MAILANKODY, S. (2017): "Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues after Approval", *JAMA Internal Medicine.*

ROCA, A. J. (2008): *Historia de los medicamentos*, 2ª ed., en http://revistamedicina.net/weboficial/images/documentos/Historia%20de%20los%20Medicamentos.2a%20edicion.pdf

RUSSELL, W. M. S. y BURCH, R. L. (1959): *The Principles of Humane Experimental Technique*, Londres, Methuen.

SCHUHMACHER, A. *et al.* (2016): "Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies", *Journal of Translational Medicine*, 14, pp. 105-116.

SEVILLA, S. D. (2007): "Metodología de los estudios de asociación genética", *Insuficiencia Cardiaca*, 2(3).

SHARRER, G. T. (2017): "Personalized Medicine: Ethical Aspects", en Virginia Espina (ed.), *Methods in Molecular Biology*, vol. 1606.

SCHNEIDER, G. y U. FECHNER (2005): "Computer-based de novo design of drug-like molecules", *Nature Reviews Drug Discovery*, 4, pp. 649-663.

SPITZ, V. (2005): *Doctors from hell. The horrific account of nazi experiments on humans*, Colorado, Sentient Publications

WALTER, M. (2012): "First, do harm", *Nature*, 482, pp. 148-152.

WEYRICH, L. *et al.* (2017): "Neanderthal behavior, diet, and disease inferred from ancient DNA in dental calculus", *Nature*, 544, pp. 357-361.

Notas

1. Aquellas que afectan a un pequeño número absoluto de personas o a una proporción reducida de la población. En Europa se considera "rara" una enfermedad que afecta a 1 de cada 2.000 personas.
2. Parte del documento decía: "El abajo firmante comprende perfectamente bien que en caso de desarrollar la fiebre amarilla pone en peligro su vida, pero siendo totalmente imposible evitar la enfermedad durante su estadía en la isla, el voluntario prefiere correr el riesgo de contraer la enfermedad intencionalmente, convencido de que recibirá los cuidados más prolijos y la asistencia médica más esmerada". Igualmente se hacía mención a una compensación equivalente a 100 dólares por dos meses y 100 dólares adicionales si contraía la enfermedad; si el sujeto fallecía, la familia recibiría 100 dólares de indemnización.
3. Organización internacional fundada en 1947 creada con el objetivo de asegurar la independencia de los médicos y de trabajar para establecer los mayores estándares posibles para el comportamiento y cuidado ético entre ellos.
4. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.
5. De acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y su normativa de desarrollo, así como con la normativa europea vigente en la materia.

Document Outline

- Cómo se fabrica un medicamento
  - Créditos
  - Introducción
  - Capítulo 1. Aspectos históricos del uso de medicamentos
  - Capítulo 2. Búsqueda de la diana terapéutica. Identificación y validación
  - Capítulo 3. Desarrollo de compuestos bioactivos. Nacimiento de un lead compound
  - Capítulo 4. De lead compound a fármaco: fase preclínica
  - Capítulo 5. Soy un medicamento. Estudios clínicos en humanos
  - Capítulo 6. ¿Cómo se fabrica un medicamento?
  - Glosario
  - Bibliografía
  - Notas